

381472  
PATENTE DE INVENCIÓN  
=====

0.7. 457/474

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION IPC	
CLASE <u>C.07</u>	<u>A.61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>B</u>

6 JUL. 1



## Memoria Descriptiva

sobre:

# 381472

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DERIVADOS DE ANDROSTANO.

-----

*Solicitante:* OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, entidad austriaca, residente en St. Peter 224, 4021 Linz/Donau 2, Austria.

-----

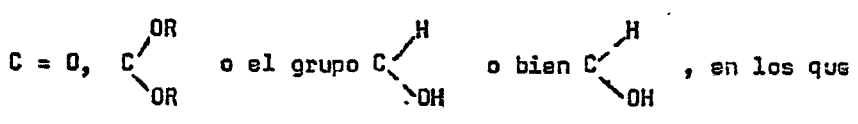
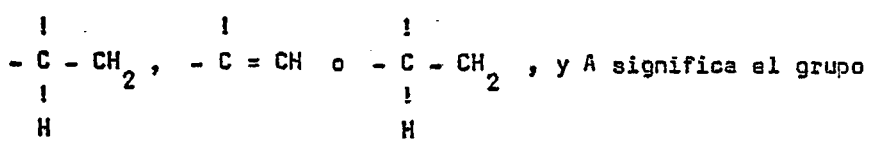
En los trabajos realizados para encontrar una aplicación a los esteroide-alcaloides de origen natural, mediante una reacción de disociación, para la preparación de derivados de pregnano farmacéuticamente útiles, se intentó

5. también la disociación del sistema anular de indolizidina del



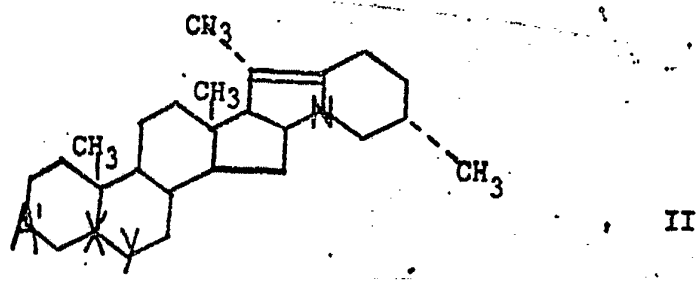


en la que la agrupación X-Y posee la fórmula:

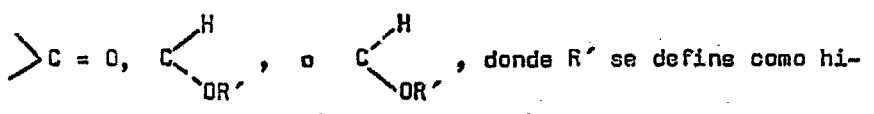


5. R se define como un resto alquilo o arilo, sustituido en caso dado mediante un grupo hidroxilo, o ámbos restos R pueden formar un grupo etileno, pudiendo haber un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5, en el caso de que A represente un C=O-grupo, y X-Y esté saturado, caracterizado porque el aminoesteroide de fórmula general:

10.



en la que X-Y se define como arriba, y A' significa el grupo



15.

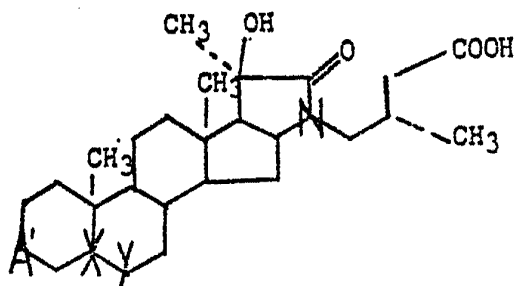
drógeno o como un resto acilo de un ácido carboxílico alifático, aralifático o aromático o sus sales de imonio, se oxidan con peróxido de hidrógeno en un disolvente inerte de gran parte al peróxido de hidrógeno, miscible con agua o bien con

381472



soluciones alcalinas acuosas, preferentemente un alcohol alifático inferior, en presencia de álcalis acuosos; los ácidos 20-hidroxi-secosolanidánicos formados en la mezcla de reacción, de fórmula general:

5.



III

10.

en la que A' y X-Y se definen como arriba, se precipitan mediante acidificación, y éstos ácidos 20-hidroxi-secosolanidánicos se reducen con hidruros complejos del aluminio, en presencia de un disolvente inerte, transformándose antes de la reducción los grupos A' existentes, de significado  $>C=O$  en grupos cetal mediante transformación al estado superior con monoalcoholes o dialcoholes alifáticos inferiores, y retransformándose, si se desea, estos grupos cetal a los grupos  $>C=O$ , después de la reducción, mediante la acción de ácidos. Los compuestos de fórmula I obtenidos están activados en la posición 20 y son por tanto especialmente interesantes para ulteriores reacciones de disociación. Partiendo del hecho de que en la oxidación, junto a la abertura del anillo, se introduce también un grupo hidroxí en el anillo E, está claro que no puede tratarse solo de una sencilla dislocación antes de la oxidación.

15.

20.

Como disolventes para la oxidación se emplean preferentemente metanol y etanol, y como álcalis, pre-

381472 6 JU

ferantemente, hidróxido sódico o potásico. La temperatura de reacción es preferentemente de 0-25°C.

5. Para el reacondicionamiento de la mezcla de reacción después de la oxidación, es recomendable primero destilar el disolvente y, después de retirar pequeñas cantidades de partes insolubles en álcali mediante filtración o extracción, precipitar los ácidos C<sub>20</sub>-hidroxiseco-solanidánicos mediante acidificación con ácidos minerales preferentemente. Los ácidos obtenidos después de la filtración pueden purificarse todavía más mediante recristalización.
- 10.

15. La reducción según la invención puede realizarse a temperatura ambiente o a temperatura elevada, pero como máximo a la temperatura de ebullición del disolvente que sirve como medio de reacción, originando la temperatura la aceleración de la reacción. Si como material de partida se emplea un compuesto de fórmula III que lleva un grupo OH acilado en la posición 3, el grupo acilo se disocia durante la reducción y el grupo hidroxilo se libera. Como medio de reducción hay que destacar, junto al hidruro de aluminio-litio, y el hidruro de aluminio-sodio, sobre todo el dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)-alanato sódico.
- 20.

25. El reacondicionamiento de la mezcla de reacción se puede efectuar de forma en sí conocida. Por regla general, se descompone primero el medio de reducción en exceso mediante adición de agua. Después de la separación de condensados producidos eventualmente, puede obtenerse el alcohol de fórmula I sencillamente por evaporación del disolvente hasta sequedad. Los productos son aquí tan puros que no es necesaria una recristalización para la elaboración preparativa ulterior.
- 30.

Si se quieren preparar compuestos de fórmula I en los que A representa el grupo  $C = O$ , se tiene que partir de compuestos de fórmula III en los que el grupo ceto en posición 3 está protegido mediante cristalización para evitar un ataque del medio de reducción. El grupo cetal se tiene que reconvertir entonces a continuación al grupo ceto, lo que es posible por ejemplo mediante la acción de ácidos diluidos. La cetalización se logra, por ejemplo, mediante transformación con alcoholes o dialcoholes en un disolvente orgánico, tal como benceno, en presencia de trazas de ácido perclórico. Simultáneamente, puede surgir aquí una esterificación del grupo carboxilo, sobre todo, cuando se emplean grandes cantidades de ácido perclórico como catalizador.

Los productos de partida de fórmula II son nuevos y se obtienen preferentemente, si los esteroides, como demisidina o solanidina, correspondientes a la fórmula I pero que no muestran ningún doble enlace en la posición 22, se deshidrogenan mediante tratamiento con sales de mercurio; de la mezcla de isómeros resultante se separa la sal de 22/N-imonio más insoluble de la sal de 16/N-imonio más soluble, mediante cristalización fraccionada en metanol; esta sal de 22/n-imonio se transforma en el correspondiente aminoesteroide 22,23-insaturado, en medio alcalino, en presencia de agua y una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua; y finalmente se transforman a los compuestos de fórmula II, mediante calentamiento a su punto de fusión, los cuales se extraen por sublimación o bien destilación.

Los siguientes ejemplos se destinan a aclarar con más detalle el procedimiento de la invención, sin que ésta quede limitada a ellos.



EJEMPLO 1  
=====

- En una mezcla de 4,0 l de metanol con 224 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 224 ml de potasa cáustica al 30 %, se añaden, bajo agitación, 37,6 g de solanid-5,20(22)-dien-3 $\beta$ -ol. Se deja reaccionar 30 horas, a temperatura ambiente, y se destila luego el metanol en vacío. La solución así evaporada se diluye con 1,25 l de agua, y los productos básicos o neutros todavía existentes se extraen por agitación con cloruro de metileno. De la fase acuosa resulta, después de destilar los restos de cloruro de metileno en vacío con ácido sulfúrico al 50 %, el 3 $\beta$ -hidroxi-andros-5-en- $\Delta$ 16 $\beta$ , 17 $\beta$ - $\beta$ -1'- $\Delta$ 2''(S)-metil-3''-carboxi $\Delta$ 7-propil-4'-(R)-metil-4'-hidroxi-pirrolidona-5', en forma de un precipitado fino. Se absorbe, se lava con agua hasta eliminar el ácido y se seca.
- El rendimiento es del 61,2 % de la teoría.

Después de la recristalización en metanol-agua, el ácido presenta las siguientes constantes físicas:

20. p.f. 242°C  $[\alpha]_D^{24} = -64,3^{\circ}$  (metanol)

- A una solución de 1,0 g de 3 $\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $\Delta$ 16 $\beta$ , 17 $\beta$ - $\beta$ -1'- $\Delta$ 2''(S)-metil-3''-carboxi $\Delta$ 7-propil-4'-(R)-metil-4'-hidroxi-pirrolidona-5', disuelta en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, se adicionan 10 ml de una solución bencénica al 70 % de dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)-alanato, de sodio y se calienta la mezcla 6 horas a reflujo. A continuación se descompone el medio de reducción en exceso, agregando agua



381472

5. con precaución, se adiciona a la mezcla  $MgSO_4$ , se filtra y se lava el precipitado con tetrahidrofurano. La evaporación del disolvente en vacío proporciona 0,87 g de 3 $\beta$ -hidroxi-androst-5-en- $\Delta^{16}$   $\beta$ ,17 $\beta$ - $\Delta^1$ - $\Delta^2$  (S)-metil-4"-hidroxi $\Delta^7$ -butil-4'(R)-metil-4'-hidroxi-pirrolidina como residuo incoloro, cristalino y casi uniforme cromatográficamente, que se recristaliza dos veces en éster acético. Así se obtienen 0,58 g que son el 62 % de la teoría.

Son agujas incoloras de p.f. 142-144°C.

10.  $[\alpha]_D^{20} = -39,2^{\circ}$  (metanol)

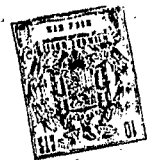
EJEMPLO 2

15. En una mezcla de 3,2 l de metanol con 180 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 180 ml de potasa cáustica al 25 %, se añaden, bajo agitación, 30 g de 5 $\alpha$ -solanid-20(22)-en-3 $\beta$ -ol. Se deja reaccionar 25 horas a temperatura ambiente y a continuación se evapora el metanol en vacío. La solución que queda se diluye con 1 litro de agua. Las partes neutras o básicas todavía existentes se retiran mediante extracción con cloruro de metileno. De la fase acuosa se precipita, después de la destilación de restos de cloruro de metileno en vacío, con ácido sulfúrico al 50 %, el 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstan- $\Delta^{16}$   $\beta$ ,17 $\beta$ - $\Delta^1$ - $\Delta^2$  (3)-metil-3"-carboxi $\Delta^7$ -propil-4'(R)-metil-4'-hidroxi-pirrolidona-5', como precipitado granulado. Después de la absorción se lava con agua hasta eliminar el ácido y se seca. El rendimiento es del 85 % de la teoría.

20.

25.

381472



Después de la recristalización en metanol el ácido muestra las siguientes constantes físicas:

p.f. 263°C  $[\alpha]_D^{23} = -23,8^{\circ}$  (metanol)

- 5. Una solución de 4,0 g de 3(β)-hidroxi-5α-androstan-16(β),17(β)-1'-2''(S)-metil-3''-carboxi-7-propil-4'-(R)-metil-4'-hidroxi-pirrolidona-5', disuelta en 160 ml de tetrahidrofurano absoluto y 240 ml de benceno absoluto, se agrega, a gotas, en una solución hirviendo de 85 ml de una disolución bencénica al 70 % de dihidro-bis-(2-metoxietoxi)-alanato sódico en 200 ml de benceno absoluto. Se calienta todavía 1,5 horas a reflujo, se descomponen el medio de reducción en exceso mediante adición de hidróxido sódico al 30 %, se separa la fase orgánica, se lava la misma con agua, se seca con NaCl y se destila por último el disolvente en vacío.
- 10. Se obtiene la 3(β)-hidroxi-5α-androstan-16(β),17(β)-1'-2''(S)-metil-4''-hidroxi-7-butil-4'-(R)-metil-4'-hidroxi-pirrolidina, como residuo cristalino fino, incoloro.
- 15. Después de la recristalización en éster acético se obtienen 3,2 g, en un rendimiento del 85 % de la teoría. Son agujas incoloras de p.f. 164-167°C.

20.  $[\alpha]_D^{22} = -9,9^{\circ}$  (metanol)

EJEMPLO 3  
=====

Una solución de 0,8 g de 3(β)-hidroxi-androst-5-en-16(β),17(β)-1'-(S)-metil-3''-carboxi-7-propil-4'(R)

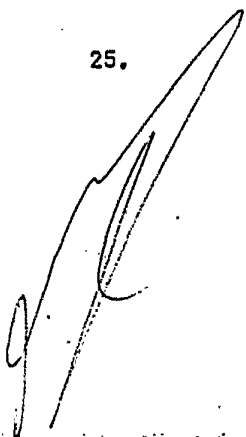
381472



- metil-4'-hidroxi-pirrolidona-5', preparada según el ejemplo 1, disuelto en una mezcla de 36 ml de tetrahidrofurano absoluto y 24 ml de benceno absoluto, se agrega a gotas lentamente, bajo agitación, a una solución hirviendo de 10 ml de una disolución bencénica al 70 % de dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)-alato sódico en 20 ml de benceno absoluto. Después de calentar 2 horas a reflujo, se reacondiciona como se describe en el ejemplo 2, obteniéndose 0,67 g de producto bruto, que al recristalizarse en éster acético proporciona 0,55 g, 73 % de la teoría, de 3<sup>h</sup>-hidroxi-androst-5-en-[16<sup>h</sup>,17<sup>h</sup>]-b<sup>7</sup>-1'-[2<sup>h</sup>(S)-metil-4''-hidroxi]-butil-4'(R)-metil-4'-hidroxi-pirrolidina de punto de fusión 145-146°C;
- 5.
- 10.

$$[\alpha]_D^{20} = -40,0^{\circ} \text{ (metanol)}$$

N O T A  
=====

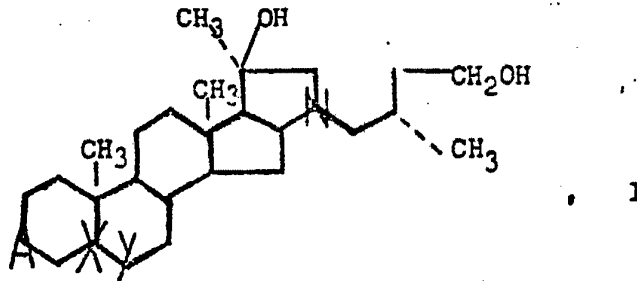
15. Describa suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente presentadas en Austria Nos. A 6474/69 de 7 de julio de 1969 y A 3751/70 de 24 de abril de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España,
- 20.
- 25.
- sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AN-
- 

381472 JUL 1958



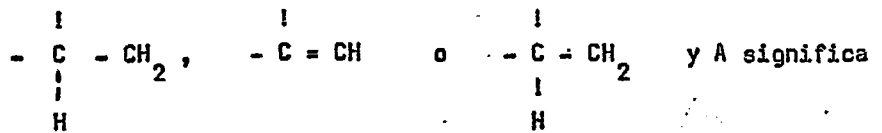
DROSTANO, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de androstano, de fórmula general:



5.

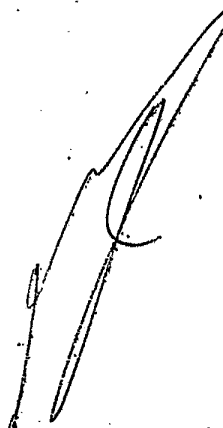
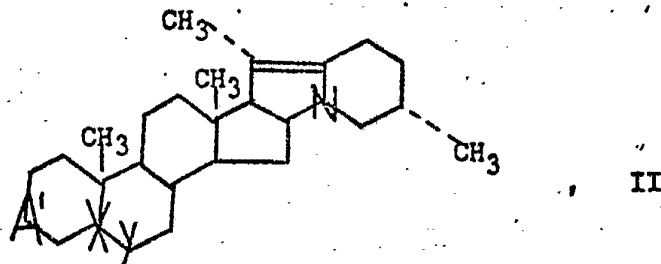
en la que la agrupación X-Y posee la fórmula:



el grupo  $C = O$ ,  $C \begin{array}{l} \text{OR} \\ \text{OR} \end{array}$  o el grupo  $C \begin{array}{l} H \\ \text{OH} \end{array}$  o bien  $C \begin{array}{l} H \\ \text{OH} \end{array}$ ,

10.

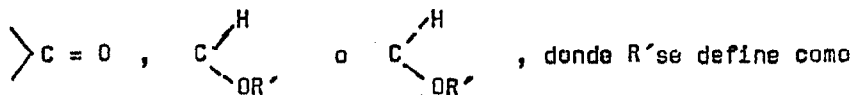
en los que R se define como un resto alquilo o arilo, sustituido en caso dado mediante un grupo hidroxilo, o ambos restos R pueden formar un grupo etileno, pudiendo haber un doble enlace entre los átomos de carbono 4 y 5, en el caso de que A represente un C = O-grupo, y X-Y esté saturado, caracterizado porque el aminoesteroide de fórmula general:



381472



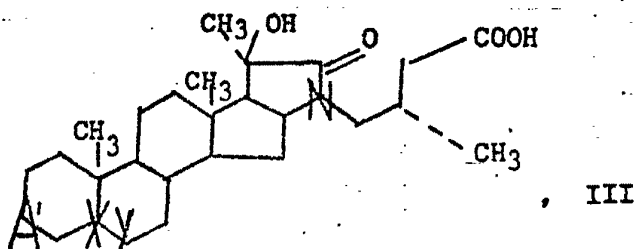
en la que X-Y se define como arriba y A' significa el grupo



hidrógeno o como un resto acilo de un ácido carboxílico alifático, aralifático o aromático, o sus sales de imonio, se oxidan con peróxido de hidrógeno en un disolvente inerte en gran parte al peróxido de hidrógeno, miscible con agua o bien con soluciones alcalinas acuosas, preferentemente un alcohol alifático inferior, en presencia de álcalis acuosos; los ácidos 20-hidroxi-secosolanidánicos formados en la mezcla de reacción, de fórmula general:

5.

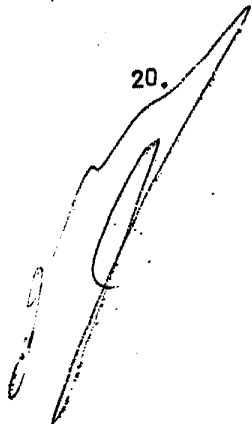
10.



en la que A' y X-Y se definen como arriba, se precipitan mediante acidificación, y estos ácidos 20-hidroxi-secosolanidánicos se reducen con hidruros complejos del aluminio, en presencia de un disolvente inerte, transformándose antes de la reducción de los grupos A' existentes, de significado  $\text{>C} = \text{O}$  en grupos cetol mediante transformación al estado superior con monoalcoholes o dialcoholes alifáticos inferiores, y retransformándose, si se desea, estos grupos cetol a los grupos  $\text{>C} = \text{O}$ , después de la reducción, mediante la acción de ácidos.

15.

20.



381472



6 JUL. 1970

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación se realiza a 0-25°C.
- 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reducción se realiza a temperatura elevada que puede suponer como máximo la temperatura de ebullición del disolvente.
- 5. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la solución del ácido 20-hidroxi-secosolanidánico de la fórmula III se adiciona lentamente a una solución existente del medio de reducción.
- 10. 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como medio de reducción se emplea dihidro-bis-(2-metoxi-etoxi)alanato sódico.
- 15. 6.- Procedimiento para la preparación de derivados de androstano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

6 JUL. 1970

20.

OSTERREICHISCHE STICKSTOFFWERKE AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO  
e. n. Firmador: F. Hernández Rute

