

PATENTE No *CJ 2492*

DIA DE EXPEDICION. *18-IV-79*

SOLICITUD No. 7226-C DE REGISTRO DE CERTIFICADO DE INVENCION  
(ANTES EXP. 145419 DE PATENTE.)

FECHA LEGAL. 8 DE AGOSTO DE 1973.

INVENTO. "PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA PREPARAR ACETATO  
DE TESTAN-3-beta-ol-17-ona".

INVENTOR: LUIS ERNESTO MIRAMONTES CARDENAS, y ALFONSO ROMO  
DE VIVAR.

NACIONALIDAD: MEXICANO.

TITULAR. CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA y  
COMISION NACIONAL DE LAS ZONAS ARIDAS.

NACIONALIDAD: MEXICANA.

PRIORIDAD:

- - - *CIP<sup>4</sup> CO7J 1/00*  
*AG1K 31/565*

CLASE:

*9-10*  
*FBR reac.*

09-10

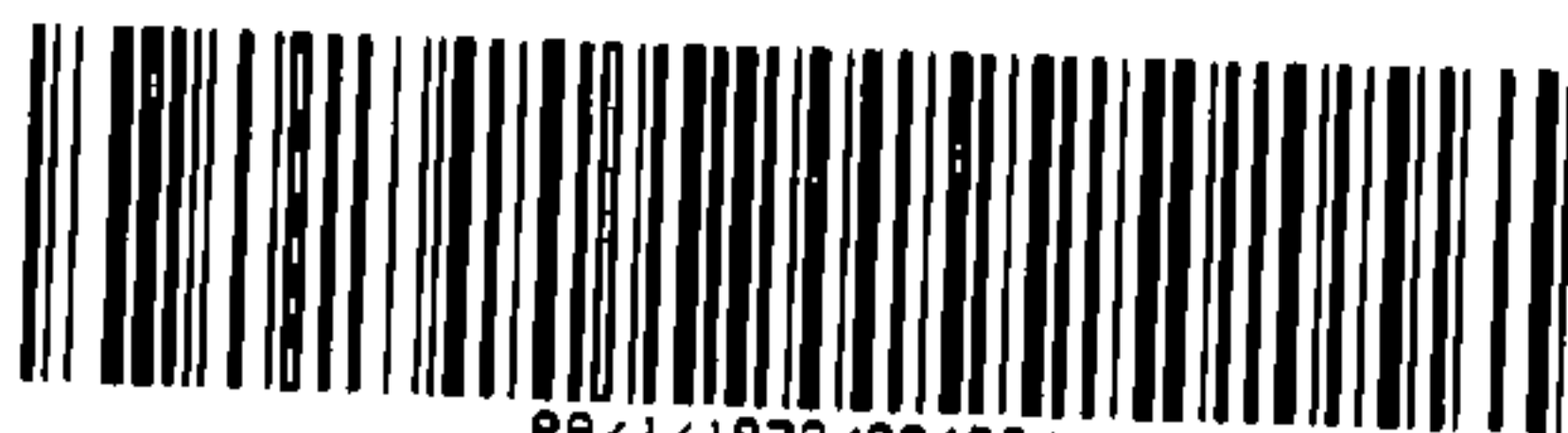
INSTITUTO MEXICANO DE  
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Dirección Divisioanal de Promoción y  
Servicios de Información Tecnológica

Concesión 2492

Folio PA/I/1973/004924

Documento Interno Bibliorato



PA/I/1973/004924

C c p la Gaceta

0.24-C.F.I.M. 00-14

" PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA PREPARAR ACETATO DE  
TESTAN-3beta-ol-17-ona".

Causahabientes CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA, un organismo público descentralizado, con domicilio en Av. Insurgentes Sur No. 1677, México 20, D. F., y COMISION NACIONAL DE LAS ZONAS ARIDAS, con domicilio en Tonalá No 30, México 7, D. F.

-----

Un procedimiento para la preparación del acetato de Testan-3beta-ol-17-ona, a partir del acetato de 5 beta-Pregn-16-en-3beta-ol-20-ona, comprende obtener la 20-oxima correspondiente por la acción de clorhidrato de hidroxilamina, trasponer la 20-oxima así obtenida por transposición de Beckman utilizando oxiclórico de fósforo como catalizador, y someter la acetilamida así obtenida a la hidró -

lisis ácida, para obtener el derivado correspondiente de Testan-3beta-ol-17-ona deseado.

### ANTECEDENTES DEL INVENTO

La industria mexicana de esteroides fabrica en la actualidad, a partir del barbasco, grandes cantidades de hormonas sexuales, antiovulatorios y diuréticos que tienen como núcleo básico el testano, el androstano o el estrano.

Tales compuestos se preparan por degradación de la 16-Deshidropregnenolona a la Deshidroisoandrosterona mediante el llamado método de Tendick y Lawson (F. H. Tendick, E. J. Lawson.- Pat. E. U. A. 2,335,616 (1943) extendido después a otras series por Rosenkranz y otros (G. Rosenkranz y otros, J. Org. Chem. 21, 520 (1956).

El reciente descubrimiento de que la semilla de

la palma china (Yucca filífera) contiene sarsasapogenina en cantidades considerables, de la cual puede obtenerse con gran rendimiento sarsasapogenina, ha suministrado una nueva materia prima básica para generar todo tipo de compuestos esteroidales, y es así como, por ejemplo, la sarsasapogenina anteriormente mencionada puede convertirse, por métodos conocidos, al acetato de 5-beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona, por lo que se suministra un intermediario básico para la preparación de diversos esteroides, incluyendo aquellos que tienen la estructura del testano.

Es bien sabido por los expertos en la tecnología de los esteroides, que hasta ahora el método más adecuado para pasar de los derivados del pregnano a los del androstano cuando se parte de sapogeninas esteroidales, ha sido la técnica de Tendick y Lawson, la cual comprende someter el acetato de pregnenolona a la acción de clorhidrato de hidroxilamina en presencia de piridina para producir la 20-oxima correspondiente, haciendo reaccionar ésta última con cloruro de p-acetaminobencensulfonilo en piridina

seca para efectuar una transposición de Beckman y finalmente, la enamina formada se somete a una hidrólisis ácida para obtener el acetato de testanolona buscado. Sin embargo, y a pesar de que el procedimiento anteriormente señalado ha sido empleado a escala industrial durante muchos años, el rendimiento global de dicho procedimiento para transformar la pregnenolona a la androstenolona correspondiente, ha sido como máximo de un 74%, lo cual eleva considerablemente los costos del procedimiento, dada la eficiencia relativamente baja del mismo

#### BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Teniendo en cuenta los defectos de la tecnología anterior en el ramo de los procedimientos para la degradación de derivados del pregnano a los correspondientes derivados del androstano, es un objeto de la presente invención proveer un procedimiento mejorado para la elaboración de acetato de testan-3beta-ol-17-ona, que resuelva todas las desventajas de los procedimientos anteriormente conocidos



y que produzca un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Es otro objeto de la presente invención proveer un procedimiento de la naturaleza anteriormente señalada, en el cual se logra la transformación de una pregnenolona en una testanolona correspondiente, mediante la selección adecuada las condiciones de operación del procedimiento, el cual puede realizarse en el equipo común y corriente empleado en la industria de los esteroides.

Es un objeto más de la presente invención proveer un procedimiento del carácter anteriormente señalado, que sea de un costo de operación muy inferior a los procedimientos convencionales y que obtenga productos de elevada calidad con la eficiencia alta

Los aspectos novedosos que se consideran característicos de la presente invención se establecen con particularidad en las cláusulas anexas. Sin embargo, la inven-

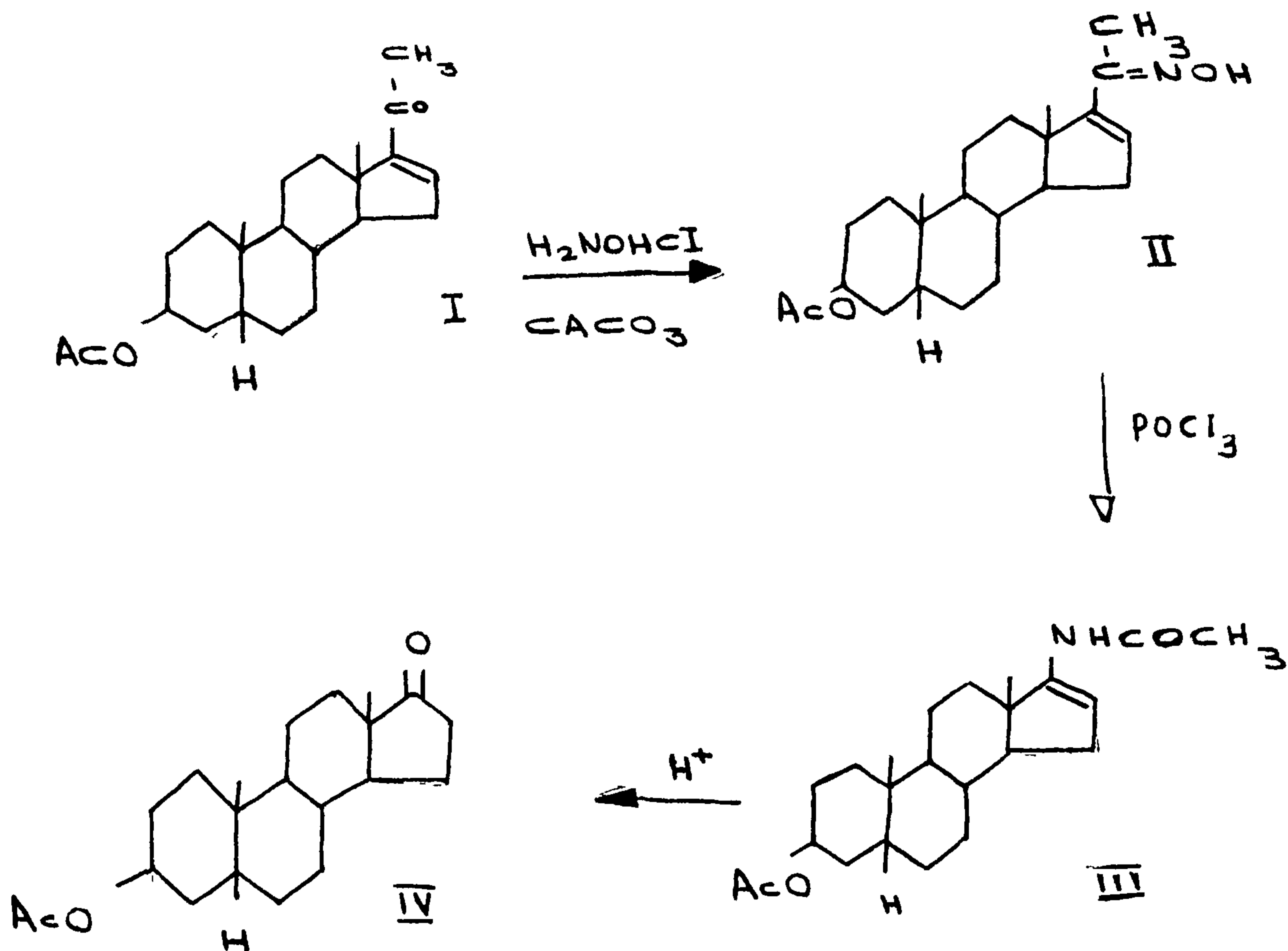
ción misma, tanto por su organización como por su método de operación, conjuntamente con otros objetos y ventajas de la misma, podrá comprenderse mejor en la siguiente descripción de una modalidad particularmente preferida, debiendo entenderse que tal modalidad es susceptible de ciertos cambios o modificaciones, sin por ello salirse del verdadero alcance del invento.

#### DESCRIPCION DETALLADA

La presente invención consiste en tratar la 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona en la forma de su acetato (I) con clorhidrato de hidroxilamina en etanol, en presencia de carbonato de calcio y a la temperatura de reflujo, para formar la 20-oxima del acetato de 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona (II). La 20-oxima así obtenida se sujeta a un rearreglo o transposición de Beckman utilizando oxiclo-ruro de fósforo como catalizador, en presencia de trietila-mina y usando dicloroetano como solvente, a efecto de obtener el acetato de 5beta-androst-16-en-17-acetilamino-3beta-ol (III),

el cual, mediante hidrólisis ácida se transforma en el acetato de testan-3beta-ol-17-ona (IV) buscado.

El procedimiento de la presente invención puede expresarse mediante la secuencia de reacciones que se expresa en la siguiente ecuación.





La presente invención podrá comprenderse mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se dan meramente a título ilustrativo y no limitativo del alcance de la misma.

#### EJEMPLO 1

A un reactor provisto con agitador se cargan una parte en peso de acetato de 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona, 7.8 partes en volumen de etanol de 95%. La mezcla se hierve a reflujo durante 15 min., se enfría a 45° C y se agregan 0.22 partes en peso de clorhidrato de hidroxilamina y 0.25 partes en peso de carbonato de calcio. Se hierve a reflujo la mezcla durante 60 min. Se destilan 6.25 partes en volumen de alcohol, se enfría a 40° C y se adicionan 1.56 partes en volumen de agua y 0.21 partes en volumen de ácido acético. La suspensión se descarga y se filtra en centrífuga para separar los cristales de 20-oxima del acetato de 5beta-Pregn-16-en-3beta-ol-20-ona, que se secan. El producto tiene un punto de fusión de 197-205° C.

## EJEMPLO 2

A un reactor provisto con agitador se cargan una parte en peso de la oxima preparada de acuerdo con las instrucciones del ejemplo anterior, 8.89 partes en volumen de dicloroetano y 2.22 partes en volumen de trietilamina, se agita hasta disolver y se enfría a  $-10^{\circ}$  C. Se adicionan lentamente (60 min) 0.34 partes en volumen de oxícloruro de fósforo y se agregan 0.66 partes en volumen de agua manteniendo la temperatura entre  $5$  y  $10^{\circ}$  C. Por separado se agregan 1.11 partes en volumen de ácido sulfúrico a 1.28 partes en peso de hielo picado que se adiciona al reactor procurando que la temperatura no pase de  $40^{\circ}$  C. Se calienta la mezcla hasta llegar a  $60^{\circ}$  C y se mantiene esta temperatura durante 10 min. y se agrega agua en exceso.

Se separa la capa orgánica inferior y se agregan 0.044 partes en peso de acetato de sodio, (el pH debe ser 5 o mayor), se destilan 3 partes de dicloroetano y se arrastra el resto del solvente con vapor directo.

La suspensión cristalina se descarga del reactor y se filtra por centrifugación. Los cristales de acetato de testan-3beta-ol-17-ona se secan en estufa y presentan punto de fusión a 160-63° C.

Puede verse de lo anterior que la presente invención ha provisto un procedimiento mejorado que es altamente ventajoso con respecto a los procedimientos existentes en el arte anterior, tal como la técnica de Tendick y Lawson anteriormente descrita, puesto que aún cuando esta técnica representa el mejor procedimiento de la tecnología anterior, el rendimiento global nunca pudo superar aproximadamente un 74%, en tanto que mediante la puesta en práctica del procedimiento de la presente invención se llega a rendimientos prácticamente cuantitativos en la degradación.

Sorprendentemente, la presencia de carbonato de calcio en la reacción de formación de la oxima hace que esta reacción se realice, mediante el tradicional reactivo clorhidrato de hidroxilamina, con un rendimiento prácticamente

cuantitativo, siempre y cuando se mantengan las condiciones de operación que se han descrito claramente en lo anterior. Por otra parte, el rearrreglo o transposición de Beckman utilizando oxiclorigeno de fósforo como catalizador, arroja también rendimientos prácticamente cuantitativos, contra los cloruros de arilsulfonilo utilizados por la técnica anterior de Tendick y Lawson. Además, la presencia de dicloroetano y de trietilamina son factor importante para que los rendimientos de esta reacción sean elevados en el grado en que se reclama en la presente solicitud.

La técnica mejorada que se describe en la presente solicitud, por lo tanto, representa un considerable avance en la tecnología, toda vez que los rendimientos de producto son considerablemente más elevados que los que pueden lograrse con los procedimientos de la tecnología anterior y toda vez que el procedimiento de la presente invención se realiza con mayor facilidad y eficacia que dichos procedimientos de la tecnología anterior.

Aún cuando en la descripción que antecede se ha descrito la invención en términos de una modalidad particularmente preferida de la misma, debe entenderse que pueden realizarse ciertas modificaciones a tal modalidad. La presente invención, por lo tanto, no debe considerarse como limitada excepto por lo que sea exigido por los conocimientos de la tecnología anterior, así como por el contenido de las cláusulas anexas.

#### NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la invención, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas

1. Un procedimiento mejorado para la elaboración de acetato de testan-3beta-ol-17-ona, con rendimientos elevados y prácticamente cuantitativos en la degradación, caracterizado porque comprende hacer reaccionar acetato de 5beta-pregn-16-en-3beta ol-20-ona con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de carbonato de calcio en etanol, para formar la



20-oxima del acetato de 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona, hacer reaccionar la oxima así obtenida, con oxiclórico de fósforo en presencia de trietilamina y usando dicloroetano como solvente, para formar la enamina correspondiente, y finalmente tratar la enamina mencionada con ácido sulfúrico, acuoso para obtener el compuesto deseado.

2. Un procedimiento mejorado de conformidad con la cláusula 1, caracterizado además porque la reacción de formación de la 20-oxima del acetato de 5beta-pregn-16-en-3beta-ol-20-ona se realiza a la temperatura de reflujo de la mezcla en reacción.

3. Un procedimiento mejorado de conformidad con cualquiera de las cláusulas 1 y 2, caracterizado además porque la transposición de la oxima a la enamina correspondiente se realiza a una temperatura comprendida entre 5 y 10° C.

4. Un procedimiento mejorado de conformidad con cualquiera de las cláusulas precedentes, caracterizado además porque la hidrólisis ácida de la enamina se realiza a una temperatura cercana a 60°C y porque el producto se aísla por extracción y cristalización por arrastre con vapor del solvente, filtración y secado.

En testimonio de lo cual firmo lo anterior en esta Ciudad de México, Distrito Federal a los 8 días del mes de agosto de 1973.

POR EL CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA  
Y TECNOLOGIA Y

COMISION NACIONAL DE LAS ZONAS  
ARIDAS .

APODERADO

