

AÑO 1.959

Expediente núm.



247126

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionalidad
alemana, domiciliado en Berlin (West) N.65 (Alemania)
calle de Müllerstrasse, 170-172 núm.

por:

Procedimiento para la obtención de éteres alquílicos de
esteroides"

Nº 12259

Agente Sr. Fernández Candelas.



247126

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en BERLIN (West)
N 65, Mullerstrasse, 170/172 (Alemania);
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
ETERES ALQUILICOS DE ESTEROIDES"

-----ooo000ooo-----

Hasta el presente se desconocían éteres alquili-
cos de alcoholes terciarios esteroidicos que en el mismo
átomo de carbono, que es asiento del grupo hidroxilo ter-
ciario, llevan además un grupo etinilo.

5 Según se ha descubierto, estos éteres con alquilo
preferentemente inferior pueden obtenerse por métodos de
por sí conocidos partiendo de los citados alcoholes esteroi-
dicos terciarios gracias a su reacción con medios alquiliza-
dores.

10 Así los alcoholes esteroidicos terciarios que sir-
ven de sustancias de partida, se pueden convertir primeramen-
te en amoniaco líquido, con preferencia en presencia de una



traza de nitrato férrico, con metal sodio, en el correspon-
diente alcoholato y hacer luego reaccionar este último, por
15 ejemplo con yoduro de metilo, preferentemente disuelto en
un disolvente orgánico inerte, como tetrahidrofurano, y se-
parar de la mezcla de reacción del modo usual los éteres
alquilicos entonces originados. Otros grupos reaccionables
existentes en la molécula de la sustancia de partida, como
20 grupos hidroxilo secundarios, grupos ceto y similares, se
los puede en caso necesario proteger contra la acción incon-
veniente del medio alquilizador, del modo conocido gracias
a su conversión intermedia en derivados funcionales menos
reaccionables, como ésteres, semicarbazonas o similares o
25 introducirlos en la molécula del esteroide solo después de
la alquilización mediante transformación inmediata de otros
grupos que se sabe pueden convertirse fácilmente en la agru-
pación finalmente perseguida.

Entre los éteres alquilicos obtenibles según el
30 invento se encuentran ante todo los éteres inferiores 17-
alquilicos de la 17-etinilttestosterona, particularmente su
éter 17-metilico, terapéuticamente valioso, pues se ha com-
probado que el efecto conocido de la etinilttestosterona,
análogo al de la progesterona, se aumenta en unas 20 veces
35 gracias a la eterificación. Análogos aumentos en la activi-
dad se obtienen tambien con la correspondiente alquiliza-
ción de la 17-etinil-19-nortesterona, ya sin esto bastante
más enérgica.

EJEMPLO 1

40 En unos 150 cm³ de amoniaco líquido se introducen
0,46 g de sodio en porciones de trozos pequeños, a -80 hasta



-60^o con preferencia después de agregar una traza o pizca de nitrato férrico. Después de desaparecer el color azul, se incorporan a gotas en el espacio de 10 minutos 6,3 g de 17-
45 etinilandrosteno-3,17-diol en 100 cm³ de tetrahidrofurano, y la mezcla se agita durante 1 a 2 horas. Luego se agregan 1,25 cm³ de yoduro de metilo - disueltos en 10 cm³ de tetra-
hidrofurano - y se agita todavía intensamente durante 3 ho-
ras. A continuación se vierte sobre hielo, se acidula con
50 ácido acético, se separa por filtración la sustancia sólida precipitada y se lava a reacción neutra. Para eliminar el material de partida no transformado se cromatografía el producto impuro de la transformación, preferentemente después de acetilización previa, en Al₂O₃. Se obtiene 3-acetoxi-17-
55 metoxi-17-etinil-androsteno de F= 166-168^o.

En lugar de tetrahidrofurano pueden también emplearse otros disolventes, por ejemplo dimetilformamida.

El 3-acetoxi-17-metoxi-17-etinil-androsteno obtenido del modo descrito, después de saponificación en la 3-OH-
60 combinación libre (Fp 168,5-170,5) se oxida del modo conocido según Oppenauer en el éter 17-etinil-testosterona-17-metílico, que después de repetidas cristalizaciones tiene el punto de fusión de 129-131^o, (α)_D + 15^o (dioxano)

Absorción en la luz ultravioleta: ϵ 241 = 16300

65 Espectro infrarrojo: no puede apreciarse banda OH,
banda de etinilo con 3,10 y 4,77 μ
banda de Δ^4 -3-ceto con 5,98 y 6,17 μ
banda de éter con 9,12 μ



EJEMPLO 2

70 En unos 70 a 80 cm³ de amoniaco líquido se introducen poco a poco y en pequeños trozos 0,23 g de sodio a unos -70° después de agregar una pizca de sal férrica. Después de desaparecer el color azul se agrega una suspensión o lodo de 3,12 g de etiniltestosterona en 50 cm³ de tetra-

75 hidrofurano y durante una hora se agita bien la mezcla de reacción. Luego se agregan a gotas 0,63 cm³ de yoduro de metilo en 5 cm³ de tetrahidrofurano y se sigue agitando bien durante otras 3 horas. A continuación se vierte sobre hielo, se acidula con ácido acético y el producto separado se filtra y se lava hasta reacción neutra. Se separa del material

80 de partida no transformado mediante extracción con éter y mediante cristalización fraccionada en cloruro de metilo y hexano se separan las porciones fácilmente solubles en éter. Se obtiene el éter metílico de la etinil-testosterona con

85 F=124-128°. Con la sustancia obtenida según el ejemplo 1 no se presenta depresión en el punto de fusión.

EJEMPLO 3

Se hace reaccionar y se trabaja el 17-etinil-19-nor-androsteno-3,17-diol en las condiciones indicadas en el

90 ejemplo 1. El producto impuro oleoso obtenido se oxida del modo conocido según Oppenauer. Después de la cromatografía en Al₂O₃ se obtiene:

éter metílico de 17-etinil-19-nor-testosterona.

Punto de fusión: 122,5-124,5°

95 Absorción en la luz ultravioleta: ε₂₄₀ 16.650.



Espectro infrarrojo:

banda de etinilo con 3,04 μ

banda de Δ^4 -3-ceto con 6,00 y 6,19 μ

banda de éter con 9,17 μ

100 EJEMPLO 4

En unos 200 a 250 cm³ de amoniaco líquido se introduce en porciones 0,83 g de sodio cortado en pequeños trozos a -80 hasta -60° después de agregar una pizca de nitrato férrico. Después de desaparecer el color azul, se agregan 9,45 g
105 de 17 α -etinil- Δ^5 -androsteno-3 β ,17-diol en 150 cm³ de tetrahidrofurano. Después de 1 hora se agregan 3 cm³ de yoduro de etilo en 15 cm³ de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agita bien todavía unas 15 horas. A continuación se vierte sobre hielo, se acidula y se filtra el producto separado
110 y se lava a reacción neutra. Para separar la mayor parte del material de partida no transformado y difícilmente soluble se extrae en caliente con benzol el producto impuro de la reacción y la disolución benzólica se cromatografía con óxido aluminico (según Brockmann). Como producto principal, se
115 obtiene en cantidad preponderante 17 α -etinil-17-etoxi- Δ^5 -androsteno-3 β -ol con F.161-164,5°. Como producto secundario se obtiene en pequeña cantidad el éter 3,17-dietílico de F.113-114,5°. El aislamiento del éter monoetílico puede también realizarse mediante el 3-acetato de modo análogo a lo
120 descrito en el ejemplo 1. Se obtiene 3-acetoxi-17 α -etinil-17-etoxi- Δ^5 -androsteno- de F. 124,5-125,5°. En lugar de yoduro de etilo puede también emplearse bromuro de etilo.

Mediante la oxidación Oppenauer realizada del modo conocido de la combinación 3-hidroxi se obtiene el éter etili-

247126



125 de la 17-etinil-testosterona con F. 105-108^a.

Absorción en la luz ultravioleta: $\epsilon_{240} = 17\ 160$

Espectro infrarrojo: bandas de etinilo con 3,1 y 4,78 μ

banda de 3-ceto " 6,0 μ

banda Δ^4 " 6,2 μ

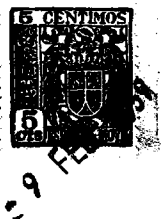
130

banda de éter " 9,25 μ

En la aplicación subcutánea del éter etílico de la 17-etinil-testosterona la actividad en el test Clauberg es aproximadamente 10 veces mayor que con la correspondiente combinación 17-OH libre.

135 EJEMPLO 5

En unos 150 cm³ de amoniaco líquido se incorporan poco a poco a -80 hasta -60^a 0,441 g de sodio cortado en pequeños trozos después de agregar una pizca de nitrato férrico. Después de desaparecer el color azul, se agregan a gotas 4,96 g de 17 α -etinil- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno-17-ol-3-ona en 100 cm³ de tetrahidrofurano. Después de hora y media se incorporan 1,5 cm³ de yoduro de metilo en 10 cm³ de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agita bien todavía durante 3 horas. A continuación se vierte sobre hielo, se acidula con ácido acético y el producto de reacción separado se recoge en éter. Se concentra por evaporación la disolución etérea lavada hasta reacción neutra y secada sobre sulfato sódico, se recoge el residuo en benzol y se cromatografía en óxido aluminico (según Brockmann). Se obtiene el éter metílico de la 17 α -etinil- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno-17-ol-3-ona que después de recrystalizar en hexano funde a 134,5-135,5^a.



Absorción en la luz ultravioleta: $\epsilon_{203} = 4,160$

$\epsilon_{243} = 16,020$

155 Espectro infrarrojo: "Existen todas las características conocidas".

La actividad de la sustancia en el test Clauberg es en aplicación subcutánea 3 veces mayor comparada con la sustancia no esterificada.

EJEMPLO 6

160 Se hace reaccionar y se elabora la 17 α -etinil- $\Delta^{4,6}$ -androstadieno-17-ol-3-ona en condiciones análogas a las descritas en el ejemplo 5. El producto impuro separado oleoso se recoge en éter, se lava con agua la disolución etérea y se seca sobre sulfato sódico. Al concentrar la disolución
165 etérea se separa el material de partida no transformado difícilmente soluble. Las porciones del producto de transformación fácilmente solubles en éter, se privan del disolvente, se recogen en benzol y se cromatografían en óxido aluminico (según Brockmann).

170 Se obtiene la 17 α -etinil-17-metoxi- $\Delta^{4,6}$ -androstadieno-3-ona de F. 96,5-98,5°.

Absorción en la luz ultravioleta: $\epsilon_{284} = 26\ 420$

Espectro infrarrojo: bandas de etinilo con 3,09 y 4,75 μ

	banda de 3-ceto	"	6,00 μ
175	banda Δ^4	"	6,17 μ
	banda Δ^6	"	6,29 μ
	banda de éter	"	9,12 μ



La misma combinación puede obtenerse también con mejor rendimiento partiendo de 17 α -etinil-17-metoxi- Δ^5 -androsten-3 β -ol (preparado según el ejemplo 1) mediante deshidrogenación por medio de quinona en toluol hirviendo y en presencia de isopropilato de aluminio.

De 17 α -etinil-17-etoxi- Δ^5 -androsteno-3 β -ol (preparado según el ejemplo 4) se obtiene de modo análogo la 17 α -etinil-17-etoxi- $\Delta^{4,6}$ -androstadieno-3-ona con F. = 125-127 $^{\circ}$.

EJEMPLO 7

Se esterifica y elabora la 17 α -etinil-6 α -metil- Δ^4 -androsteno-17-ol-3-ona de modo análogo a como se ha descrito en el ejemplo 5. El producto impuro, para eliminar el material de partida no transformado, se extrae con éter, en el que aquel es difícilmente soluble. Se concentra por evaporación la disolución etérea y el residuo disuelto en benzol se cromatografía en óxido aluminico (según Brockmann). Se obtiene el éter metílico de la 17-etinil-6 α -metil-testosterona de F. 133-135 $^{\circ}$.

Absorción en la luz ultravioleta: $\epsilon_{241} = 15\ 370$

Espectro infrarrojo: bandas de etinilo con 3,06 y 4,75 μ

banda de 3-ceto " 5,98 μ

banda Δ^4 " 6,20 μ

banda de éter " 9,14 μ

200

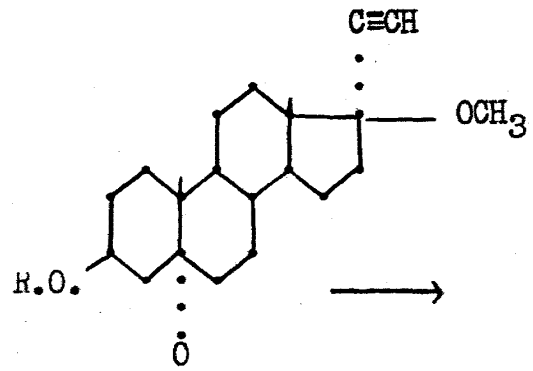
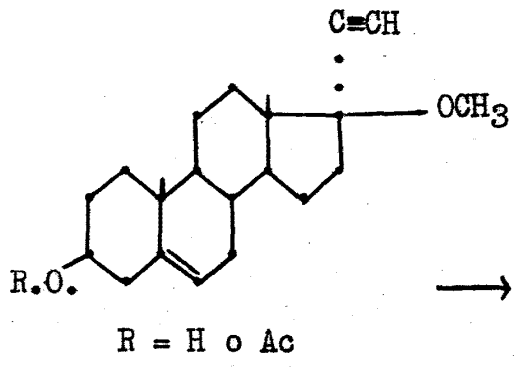
La misma combinación puede obtenerse también partiendo de 17 α -etinil-17-metoxi-5,6-óxido-androstano-3 β -ol - o de su acetato [obtenible de 17 α -etinil-17-metoxi- Δ^5 -androsteno-3 β -ol - o de su acetato (Véase ejemplo 1)] con la serie conocida de reacciones pasando por los siguientes grados:

205

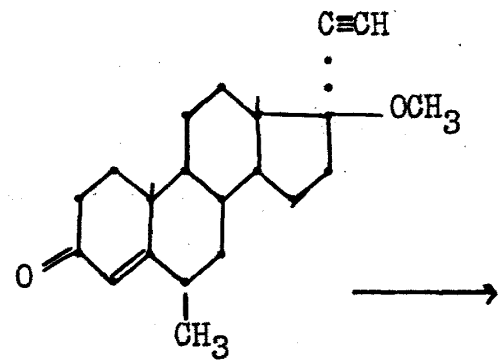
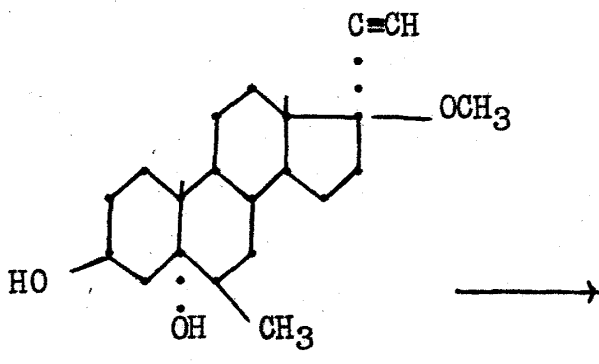
247126



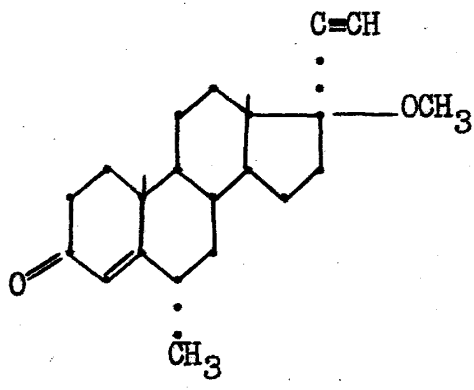
62 FEB



210



215





EJEMPLO 8

220 Se eterifica el 3-etinil-androstano-3,17 β -diol de modo análogo al descrito en el ejemplo 1. Se acetiliza el producto impuro de la transformación y se cromatografía en óxido aluminico (según Brockmann). Se obtiene el acetato de 3-etinil-3-metoxi-androstano-17 β -ol de F.160-162^o. De este puede obtenerse mediante saponificación alcalina la correspondiente combinación 17-OH (F.158-159^o), que mediante oxidación Oppenauer se convierte de modo conocido en 3-etinil-3-metoxi-androstano-17-ona (F. 125,5-127^o)

230 Espectro infrarrojo: bandas de etinilo con 3,00 y 4,74 μ
banda de 17-ceto " 5,74 μ
banda de éter " 9,17 μ

EJEMPLO 9

235 En unos 150 cm³ de amoniaco líquido se introducen a -80 hasta -70^o 1,01 g de sodio cortado en pequeños trozos después de agregar una pizca de sal férrica. Después de desaparecer el color azul se agrega a gotas una disolución de 6,2 g de éter 17 α -etinil-estradiol-3-metilico en 150 cm³ de tetrahidrofurano y se sigue agitando durante 1 hora. A continuación se agregan 2,75 cm³ de yoduro de metilo en 10 cm³ de tetrahidrofurano y se sigue agitando bien durante 3 horas.

240 Después de transcurrido este tiempo, se vierte sobre hielo, se acidula con ácido acético, se filtra el producto de reacción precipitado y se lava a reacción neutra. El producto impuro se disuelve en benzol para purificarlo y se cromatografía en 60 veces su cantidad de óxido aluminico. Los eluatos cristalinos benzólicos se reunen y se recrystalizan en éster acético.

245



Se obtiene el éter 17 α -etinil-estradiol-3,17-dimetílico de F.= 143-144 $^{\circ}$.

EJEMPLO 10

En 250 cmc de amoniaco líquido se introducen, des-
250 pues de agregar una pizca de sal férrica, a -80 hasta -70 $^{\circ}$
1,01 g de sodio, agitando. Después de desaparecer el color
azúl se agregan a gotas en el intervalo de una a dos horas
7,61 g de éter 17 α -etinil-estradiol-3-tetrahidropiranílico en
150 cmc de tetrahidrofurano, despues de otra hora se agregan
255 2,75 cmc de yoduro de metilo en 10 cmc de tetrahidrofurano y
se continua agitando durante varias horas (15 horas como má-
ximo). La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se aci-
difica con ácido acético concentrado. Se precipita con éter
y la disolución etérea se lava con agua a reacción neutra.
260 La disolución secada sobre sulfato sódico se concentra por
evaporación. El producto impuro obtenido como residuo espu-
moso se utiliza sin purificación para disociar el éter te-
trahidropiranílico: se disuelve en 240 cmc de cloruro de me-
tileno, se trata con 80 cmc de metanol y se agregan unas 25-
265 30 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Después de reposar
durante una hora a la temperatura del local, se lava con agua
la disolución de la reacción y se seca sobre sulfato sódico.
Después de evaporar el disolvente se obtiene el éter 17 α -eti-
nil-estradiol-17-mono-metílico que comienza a sinterizarse a
270 162 $^{\circ}$ y luego funde a 167-171 $^{\circ}$. Después de recrystalizar en me-
tanol funde la sustancia pura a 170,5-172 $^{\circ}$.

247126



Absorción en luz ultravioleta: $\epsilon_{285} = 1\ 960$
 $\epsilon_{280} = 2\ 170$
 $\epsilon_{205} = 18\ 170$

275 EJEMPLO 11

En 150 cmc de amoniaco líquido se introducen agitan-
do y despues de agregar unos cristales de sal férrica, a -80
hasta -60° 0,46 g de sodio. Después de desaparecer el co-
lor azul se introduce a gotas una disolución de 6,85 g de
280 20 α -etinil- Δ^5 -pregneno-3 β ,20-diol, F.=240,5-243°, (obte-
nido de acetato de Δ^5 -pregneno-3 β -ol-20-ona por etiniliza-
ción por los métodos usuales) en 200 cmc de tetrahidrofurano
y se sigue agitando durante 1 hora. Luego la mezcla de reac-
ción se trata con una disolución de 1,25 cmc de yoduro de
285 metilo en 10 cmc de tetrahidrofurano y todavía se sigue
agitando durante 3 horas a la temperatura antes indicada.
A continuación se vierte sobre hielo y se acidula con áci-
do acético concentrado. El producto de reacción precipi-
tado se separa por filtración y se lava hasta reacción neu-
290 tra. Para eliminar el material de partida no transformado,
el producto impuro se lleva como suspensión en benzol a
una columna de óxido aluminico y se cromatografía. Se ob-
tiene 20 α -etinil-20-metoxi- Δ^5 -pregneno-3 β -ol que después
de cristalizado en éster acético funde a 182-184°. Mediante
295 oxidación Oppenauer (condiciones análogas al Ejemplo 1) se
obtiene la 20 α -etinil-20-metoxi- Δ^4 -pregneno-3-ona que
después de recristalizada en éster acético funde a 213-215°.

Absorción en luz ultravioleta: $\epsilon_{241} = 16\ 430$

247126



EJEMPLO 12

300 Se deshidrogena el éter 17 α -etiniltestosteron-
metílico con cloranil calentándolo durante varias horas en
alcohol amílico. Después de terminada la transformación se
concentró por evaporación al vacío, el residuo se recogió en
305 cloruro de metileno; la disolución se lavó repetidas veces
con ditiosulfito sódico (disolución) ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) y dos veces
con lejía de sosa caústica 0,1n y finalmente con agua. Se
concentró por evaporación la disolución de cloruro de metile-
310 no, el residuo se recibió en benzol y en g-el de sílice que
se calcinó y después se trató con 10% de agua y se cromato-
grafía. Los eluatos benzólicos se tiraron, luego se lavó
nuevamente con cloroformo y se concentraron por evaporación
los eluatos cloroformicos. Los residuos se recogieron en
benzol, se reunieron y se cromatografiaron en óxido alu-
315 minico (Brockmann). Las fracciones cristalizadas se recr-
talizaron en hexano. Se obtuvo la 17 α -etinil-17-metoxi- $\Delta^{1,4,6}$ -
androstatrieno-3-ona con punto de fusión 168-170°.

UV. €206 = 11 090
 €223 = 11 340
 €256 = 10 720
320 €302 = 11 930

Para obtener la misma sustancia se puede tambien
partir de 17 α -etinil-17-metoxi- $\Delta^{1,4}$ -androstadieno-3-ona.
Esta sustancia en la cantidad de 0,3 mg tiene actividad en
inyección subcutánea en el test Clauberg.

247126



247126

325

————— N O T A —————

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la obtención de éteres alquilicos de esteroides preferentemente inferiores, caracterizados por estar compuestos de alcoholes terciarios esteróidicos de la serie del androstano, estrano y pregnano, que en el mismo átomo de carbono que es el asiento del grupo hidróxilo terciario, llevan un grupo etinilo, caracterizado porque los indicados alcoholes esteróidicos - en caso necesario con protección intermedia de otros grupos reaccionables existentes en la molécula, mediante su transformación conocida en derivados funcionales menos reaccionables - se hacen reaccionar por métodos también conocidos con medios alquilizadores y los grupos intermediariamente protegidos se ponen luego nuevamente en libertad del modo ordinario y dado el caso se introducen en el producto final los grupos reaccionables perseguidos únicamente después de la alquilización y precisamente siguiendo el camino de transformar otros grupos existentes en el material de partida en los finalmente perseguidos.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado por la obtención de éteres alquilicos preferentemente inferiores de la 17-etinil-testosterona o de la 17-etinil-19-nortestosterona con acción reforzada análoga a la progesterona y porque el 17 α -etinil-5-androsteno-3,17-diol o el 17 α -etinil-19-nor-5-androsteno-3,17-diol se convierte primeramente puestos en amoniaco líquido, preferentemente en presencia de una traza de nitrato férrico, en el correspondiente alcoholato mediante sodio metálico, luego el alcoholato se hace reaccionar con un halogenuro alquilico inferior



247126

355 preferentemente yoduro de metilo, y preferentemente disuelto en un disolvente orgánico inerte, preferentemente tetrahydrofurano, y luego el grupo hidroxilo en posición 3 del éter 17-alquilico del 17-etinil-diol, separado de la mezcla de reacción del modo usual, se oxida finalmente en el grupo 3-ceto del modo conocido, con preferencia según Oppenauer.

360 3.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ETERES ALQUILICOS DE ESTEROIDES.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 de Febrero de 1.959

Carlo Juncado