



262377

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una patente de invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en BERLIN N 65
Müllerstrasse, 170/172 (Alemania); por:
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CE-
TOESTEROIDES α , β NO SATURADOS CONTE-
NIENDO UN GRUPO METILO EN EL ATOMO DE
CARBONO β ESTABLE".-

... ..

Por la memoria de patente alemana 1.023.764 se sabe
que los cetoesteroides α , β no saturados, los cuales
llevan un grupo metilo en el átomo de carbono β estable, se
pueden preparar por descomposición térmica de las pirazolinias
que se obtienen por adición de diazometano al doble enlace
5 carbono-carbono de cetonas α , β no saturadas. La descomposi-
ción térmica de las citadas pirazolinias es, sin embargo, un
proceso técnicamente difícil de controlar en su realización
en escala industrial y, además, también al alto vacío.

10

Por eso se intentó sustituir la disociación térmica
de las pirazolinias en cuestión por unos métodos de aplicación



262377

30 DI 1950

más seguros, y a tal fin se ha propuesto ya el empleo de catalizadores (cfr. las memorias alemanas (solicitudes Sch 26.339 (P. 434) y Sch 26.808 IVb/12 o (P. 461)).

15 No obstante se ha constatado ahí que el empleo de los catalizadores fuertemente ácidos aplicados en principio, tales como ácido perclórico, ácido borofluorhídrico o eterato fluorado de boro, disueltos en un disolvente orgánico apropiado, provoca ya, desde luego, a temperatura ambiente la deseada disociación de nitrógeno, pero junto a los deseados β -metilcetoesteroides α, β no saturados deja aparecer con preferencia los α, β -metilen-cetoesteroides saturados isómeros.

25 Se ha descubierto ahora que la disociación catalítica de nitrógeno a partir de las pirazolinas en cuestión puede ser dirigida asimismo en el sentido de una formación completamente preponderante de β -metilcetoesteroides α, β no saturados, si se hace que esta disociación tenga lugar no en un catalizador ácido que exista en solución homogénea sino en la superficie límite de un absorbente ácido que esté disuelto o suspendido en un disolvente orgánico que eluya sólo débilmente, de preferencia, la pirazolina. Esto no era de prever.

35 Como agentes adsorbentes, para el procedimiento sugerido por el invento son apropiados los que se usan corrientemente sobre todo en la cromatografía de adsorción tales como óxido de aluminio, gel silícico, tierras descolorantes, cambiadores de iones y similares. Sin embargo siempre y cuando que estos agentes adsorbentes no den ya,



- 3 262377

30

40 por su naturaleza, una reacción ácida con el fin de que sean
eficaces para los fines del presente invento, hay que activar-
los de forma en sí conocida mediante un tratamiento con ácidos
y luego han de conservar todavía un cierto grado de acidez,
lo cual se controla convenientemente antes del empleo, por
45 suspensión de una muestra del agente adsorbente tratado con áci-
dos y secado acto seguido, en una determinada cantidad de
agua, y por determinación del pH de la suspensión.

50 Para la realización de la disociación sugerida por
el invento se suspende, por agitación o remoción, el agente
adsorbente ácido seco en un disolvente orgánico igualmente
seco. La pirazolina a disociar se incorpora, bien en estado
finamente pulverizado o disuelto, en la suspensión del agente
adsorbente ácido. Se remueve o agita hasta que concluye el
desprendimiento de nitrógeno: se separa el agente adsorbente
55 y se le trata con un disolvente de propiedades eluentes lo
mejores posible, para eliminar del agente adsorbente los pro-
ductos residuales de la reacción. Después se aíslan estos pro-
ductos por evaporación del disolvente y, en caso necesario,
se les depura como de costumbre.

60 De forma sumamente notable, el procedimiento de diso-
ciación sugerido por el invento es aplicable también a aquellas
pirazolinas que, como es sabido, con el empleo del método de
disociación propuesto con anterioridad, no se pueden disociar
en absoluto con catalizadores ácidos, tales como, por ejemplo,
65 productos de adición de diazometano de los Δ^1 -3-cetoesteroides.



202377

30 DIC

Estas combinaciones son, en realidad, Δ^2 -pirazolinas.

70 Δ I.R.: intensas bandas C = N a 6,45 μ , cetobandas atravesadas de rojo a 6,96 μ (por conjugación respecto al cetogrupa 3) a diferencia de las Δ^1 -pirazolinas, tal como se producen por la adición de diazometano en $\Delta^{1,4,6}$ -cetoesteroides, o bien $\Delta^{16,20}$ -cetoesteroides. (I.R.: débiles bandas N = N a 6,4 - 6,45 μ cetobandas en la región normal)7. La distinta constitución puede ser la razón de la ausencia de la disociación en las condiciones usuales hasta ahora. Se supone que
75 por el agente de adsorción de las Δ^2 -pirazolinas surge, en principio, otra combinación de pirazolina diferente, la cual es entonces fácilmente dissociable.

80 Los materiales de partida pueden estar sustituidos de cualquier forma deseada, así, pueden llevar grupos OH libres o esterificados, o cetogrupos libres o funcionalmente modificados, o átomos de halógenos. Como grupos hidróxilo esterificados interesan de preferencia los que están esterificados con ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos con 1 a 11 átomos C, por
85 ejemplo, con ácido acético, ácido cloracético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido dietilacético, ácido heptóico, ácido caproílico, ácido undecilénico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido succínico, ácido fenilacético, ácido furancarboxílico, ácido fenoxiacético, ácido caprinoilacético, ácido
90 benzóico.

El procedimiento señalado es poco adecuado para la preparación de las correspondientes 1-metil-17 α -alquil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-onas, ya que, por razones desconocidas resulta extraordinariamente difícil la adición directa de
95 diazometano a 17 α -alquil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-onas,

262377

30 D



en particular, a la 17α -metil- Δ^1 -androsten- 17β -ol-3-ona.

100 En las investigaciones para descubrir métodos útiles de elaboración de estas combinaciones, se halló que el grupo 17α -metilo se puede incorporar en forma ya conocida por tratamiento según el método Grignard, en la molécula de la 1-metil- Δ^1 -androsten-3,17-diona, si al cetogrup
105 3 se le protege, asimismo de forma en sí conocida, por ejemplo por catalización con etilenglicol, y se le vuelve a liberar una vez concluido el tratamiento Grignard. Se llega de esta manera con rendimientos técnicamente satisfactorios, por ejemplo, a la 1, 17α -dimetil- Δ^1 -androsten- 17β -ol-3-ona buscada.

110 Caso de interesar se puede esterificar en forma ya conocida el grupo hidróxilo 17 estable de la 1, 17α -dimetil- Δ^1 -androsten- 17β -ol-3-ona con los ácidos normalmente utilizados para la esterificación de hormonas esteroideas.

115 Para incorporar el grupo 17α -etilo en la molécula de la 1-metil- Δ^1 -androsten-3,17-diona, se puede proceder de forma parecida a en la incorporación del grupo 17α -metilo. Sin embargo, en lugar del grupo etilo, es más ventajoso incorporar primero, de manera completamente análoga, con caracter primario un grupo 17α -etinilo, y posteriormente hidrogenar el mismo, como de costumbre, en forma del grupo etilo. El
120 1-metil- Δ^1 -androsten-3,17-dion-3-etilencetal empleado como sustancia de partida se puede obtener ventajosamente a partir de la 1-metil- Δ^1 -androsten- 17β -ol-3-ona elaborable conforme



262377

125 a la memoria alemana 1.023.764, por acetalización y oxidación subsiguiente del grupo 17 hidroxilo del acetal mediante ciclohexanona en presencia de isopropilato de aluminio, tal como se describe en el siguiente ejemplo 12,

130 Los ésteres de los cetoesteroides β -metil- α, β no saturados, propuestos por el invento, se pueden obtener por disociación de nitrógeno a partir de las pirazolinás correspondientes esterificadas con los ácidos deseados, para lo cual se hace uso, bien de la disociación térmica según la memoria alemana 1.023.764, o bien, mejor todavía, de la disociación catalítica según el procedimiento señalado más arriba, como se explica en los ejemplos 1 - 11. (Las pirazolinás esterificadas necesarias para ello se obtienen, de preferencia, 135 por adición de diazometano a los ésteres correspondientes de los cetoesteroides no sustituidos en la posición β , y α, β no saturados).

140 Pero en lugar de esto, a los cetoesteroides β -metil- α, β no saturados ya disponibles se les puede esterificar como de costumbre, directamente, según los métodos en sí ya conocidos de la química de los esteroides, con los ácidos deseados o sus derivados susceptibles de reacción, por ejemplo, con los correspondientes halogenuros o anhídridos 145 de ácidos, tal como se explica en los ejemplo 16. 17 y 18.

Las combinaciones a obtener según el procedimiento han de servir de medicamento, o de productos intermedios para la preparación de los mismos.



252377

30 DIC

150

La 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona descrita oportunamente presenta, como es sabido, junto a una eficacia andrógena relativamente pequeña, también una eficacia anabólica relativamente pequeña, también una eficacia anabólica relativamente grande, según se ha podido averiguar por comparación con testosterona en la administración subcutánea a ratas castradas. Se sabe que el valor numérico de la relación entre el aumento del elevador ani y el aumento de la vesícula seminal es, en la 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona, aproximadamente 12 veces mayor que el valor determinado en la testosterona.

155

160

Incluso con la administración peroral, la nueva 1,17- α -dimetil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona actúa de manera que el aumento de peso del elevador ani sobrepase sensiblemente el aumento de la vesícula seminal. Con la administración de 12 x 1000 γ a ratas machos castradas se halló con un aumento de 10 mg de la vesícula seminal, un aumento del elevador ani de 30 mg. Esta es una relación extraordinariamente ventajosa entre la acción anabólica y andrógena.

165

170

Se ha descubierto ahora que un grupo de ésteres no descritos hasta el presente, en particular de ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos de la 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona, revela especialmente en dosis bajas en comparación con el estero-17 β -ol-3-ona libre, en el aspecto anabólico nuevamente una considerable eficacia y en el aspecto andrógeno, por el contrario, sólo una escasa intensificación de la eficacia, o sea que la relación de eficacia anabólica a andrógena en la 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona puede desplazarse en sentido más favorable me-

175



26237730

dante una esterificación apropiada. Esto no era de prever, puesto que en la testosterona, por el contrario, mediante la esterificación aumenta de preferencia la acción andrógena en relación con la anabólica.

180 Después se descubrió también que además del citado desplazamiento favorable de la relación de eficacia en algunos ésteres de la 1-metil- Δ^1 -androstenolona, en particular en los ésteres de los ácidos carboxílicos alifáticos de cadena larga, tales como el ácido heptólico, se produce todavía
185 una prostración muy desfavorable del efecto anabólico.

Tampoco esto era de esperar en modo alguno en las bajas dosificaciones necesarias, las cuales no provocan todavía ningún sensible efecto andrógeno, ya que en los conocidos ésteres activos muy protractiles de la testosterona,
190 los efectos anabólicos disminuyen mucho más deprisa que los andrógenos.

Las siguientes cifras comparativas pueden servir de prueba del citado efecto de los ésteres sugeridos por el invento de la 1-metil- Δ^1 -androstenolona.

195 El efecto de las combinaciones a comparar fué valorado como de costumbre en ratas machos castradas.

En la primera serie de valoración aproximada se determinaron primero los pesos del elevador ani, o bien de la vesícula seminal, que se consiguieron con administración
200 subcutánea de 12 x cada 1000 γ , 100 γ , 10 γ y 1 γ en solución oleosa.



262377

205

En una segunda serie de valoraciones más precisas se determinó entonces más exactamente el aumento del peso de la vesícula seminal en mg por cada 100 g del animal experimental, con aquella dosis que a la 12ª administración subcutánea hace subir el peso del elevador ani precisamente hasta el valor de 50 mg por cada 100 g del animal de experimentación. De este modo se estableció la siguiente tabla:

210

Combinación	Dosis	Aumento del peso de la vesícula seminal
Propionato de testosterona	0,045	230
17 α -etil-19-nortestosterona	0,60	70
Acetato de 4-clor-testosterona	0,18	60

215

1-metil- Δ^1 -andros-ten-17 β -ol-3-ona	0,20	10
Acetato de 1-metil- Δ^1 -andros-ten-17 β -ol-3-ona	0,018	0

220

Propionato de 1-metil- Δ^1 -andros-ten-17 β -ol-3-ona	0,12	20
--	------	----

225

De lo expuesto se desprende que en el propionato de testosterona el cual en dosis muy pequeñas tiene ya eficacia anabólica fijada como norma, los efectos andrógenos dominan todavía el cuadro de acción. En la 17 α -etil-19-nortestosterona disminuyen considerablemente ambos efectos. (Aumento de la dosis necesaria); sin embargo el efecto andrógeno baja mucho más intensamente que el anabólico. El acetato



- 10 -

262377

230

de 4-clor-testosterona presente una relación de eficacia casi igual, si bien aquí los dos efectos están mucho más intensamente desarrollados que en la 17 α -etil-19-nortestosterona (disminuyen de la dosis necesaria).

235

Si se pasa del acetato de 4-clor-testosterona a la 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona, se ve entonces cómo los efectos andrógenos secundarios retroceden considerablemente, a pesar del efecto anabólico aproximadamente igual de intenso, en mayor proporción que en todas las sustancias de comparación antes mencionadas.

240

Los siguientes ejemplos dejan ver claramente el marcado retroceso del efecto andrógeno por debajo del nuevo aumento de la eficacia anabólica, como consecuencia de la esterificación de la 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona.

En el acetato, los efectos andrógenos secundarios han desaparecido, incluso prácticamente por completo.

245

Como prueba de la prostración antes mencionada del efecto anabólico en los ésteres de la 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona con los ácidos carboxílicos alifáticos de cadena larga, se cita una serie de ensayos con heptalato de 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona.

250

A ratas machos castradas se les inyecta por vía subcutánea, una sola vez, 10 mg de heptalato en solución oleosa, y al final del periodo de tiempo señalado se determinan los pesos del elevador ani y de la vesícula seminal respectivamente.

262377



	Periodo de tiempo	Peso del elevador ani mg	Peso de la vesí- cula seminal mg
255			
	1ª semana	53	107
	2ª semana	50	51
	3ª semana	46	77
260	4ª semana	55	51
	6ª semana	42	36
	8ª semana	48	60
	10ª semana	40	26

265 Se reconoce claramente el rápido descenso del efecto andrógeno secundario todavía apreciable al principio, mientras que el efecto anabólico permanece casi invariable hasta el final de la 10ª semana.

270 El que los efectos andrógenos secundarios se pueden eliminar en caso deseado, un poco más todavía sin descartar el efecto anabólico, mediante una dosificación más baja, lo muestra la siguiente serie de ensayos con 1 mg de heptalato una sola vez:

	1ª semana	36	35
	2ª semana	31	25
	3ª semana	25	16
275	4ª semana	27	14

Los citados resultados experimentales con animales pudieron ser confirmados durante la primera prueba clínica del acetato y del heptalato a base de balances de metabolismo.

280 A. Diariamente o cada dos días, se aplicaron dosis de 10 - 20 mg por vía intramuscular, de acetato de 1-metil-



262377

Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona (en forma de solución oleosa en ampollas de 10 mg/cm³), bajo dieta uniforme con aportación constante de albúmina (después de realizado un previo periodo de control).

285 Se examinó el nitrógeno total en la orina y la eliminación de calcio.

Con la citada dosificación se consiguió bajar de manera sensible sobre la eliminación de nitrógeno, se llegó a una reducción de unos 4 g por día.

290 También la eliminación de calcio disminuyó claramente durante las fases de medicación.

Del estudio posterior de las investigaciones de los balances al terminar la medicación se desprende, que el acetato es un preparado de breve acción: dos días después de suspender las inyecciones, la segregación de nitrógeno y de calcio volvieron a subir hasta el mismo valor que antes de empezar el ensayo.

295 En estos ensayos la forma de tratamiento duró 7 - 14 días. No fueron observados síntomas secundarios de ninguna clase.

300 En intervalos de 7 - 12 días fueron inyectadas intramuscularmente dosis de 100 mg cada una de heptalato de 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona (en forma de solución oleosa en ampollas de 100 mg/cm³). Conservando una dieta uniforme con aportación constante de albúmina, se empezó

305



282377

30 DIC. 1950

con la medicación del heptalato después de un período de 8 días de control previo.

En el curso de 3 - 5 días se produjo una creciente disminución de la segregación de nitrógeno y de calcio.

310 Del curso ulterior de las investigaciones de los balances se desprendió que el heptalato tiene un fuerte efecto de depósito. Aproximadamente 14 días después de la última inyección, el nitrógeno y el calcio en la orina volvieron a tener los valores que presentaban antes
315 de empezar la medicación. No fueron observados síntomas secundarios.

Los 16-metil- Δ^{16} -pregnenos que se obtienen según el procedimiento son valiosos productos intermedios para la preparación de los conocidos 16-metilesteroides de gran actividad fisiológica (por ejemplo dexametosona).
320

Ejemplo 1

5 g ($\Delta^{2'}$ -pirazolino)-4', 3':1.2 -androstano-17 β -ol-3-ona se hierven bajo agitación simultánea en reflujo durante 15 horas (durante la noche) en 750 ml de tetracloruro de carbono con 235 g de gel de sílice ácido. (El gel de sílice ácido se prepara a partir de gel de sílice neutral seco por suspensión en ácido clorhídrico 1N por aspiración después de 12 horas y secado [20 horas a 120 $^{\circ}$]).
325

Se separan luego por filtraje del gel de sílice y se les vuelve a lavar con 2 litros de acetato de etilo. Los filtrados reunidos se concentran a sequedad. El producto en
330



281377 30 JUL

bruto obtenido de esta manera 4,5 g (UV.: $\epsilon_{242} = 8100$,
 $\epsilon_{207} = 2700$ N = 1%) se calienta en el baño de vapor durante
1½ horas con 15 ml de piridina y 9 ml de anhídrido acético.

335 La solución se introduce luego, agitándola, en agua helada.
Se extrae con éter se lava sucesivamente con ácido clorhídrico
1N, solución de bicarbonato sódico y agua. La solución saca-
da pasando por sulfato sódico se concentra al vacío a sequedad.
Al residuo se le cromatografía a través de gel de sílice neutral
340 (10% agua). Con cloruro de metileno se aísla en las primeras
fracciones 1 g de un producto mixto y, después 3,1 g de acetato
17 bruto de 1-metil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-ona.

345 Por recristalización a partir de éter isopropí-
lico se obtienen 2,2 g de producto puro del punto de fusión
 $T_E = 140 - 141$.

Ejemplo 2

350 4,0 g ($\Delta^{2'}$ -pirazolino)-4', 3' : 1.2 α -androstén-
17 β -ona se calientan con 200 g de óxido de aluminio ácido
(preparación, véase más abajo) y 400 cm³ de tetracloruro de
carbono durante 3 días en reflujo bajo agitación simultánea.
Después se les enfría, aspira separandolos del óxido de alu-
minio y se les acaba de lavar con unos 2 litros de acetato
de etilo. Después de la concentración de la solución se pro-
cede a la recristalización a partir de éter isopropílico.
355 La 1-metil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-ona obtenida de esta manera
funde a 150 - 152°: UV. $\epsilon_{240} = 13\ 300$.

360 Para obtener más sustancia al óxido de aluminio
restante se le extrae en caliente con acetato de etilo, al
resto obtenido de ahí se le reúne con el agua madre concen-
trada por evaporación de la combinación pura obtenida más arri-



262377

ba se le esterifica y cromatografía según ejemplo 1. Se consigue de esta manera otra porción más de 1-metil- $\Delta^{1-17\beta}$ -ol-3-ona en forma de acetato 17, Punto de fusión 137 - 138°.

Preparación del óxido de aluminio ácido.

365 250 g de óxido de aluminio (Fr. Wölm: ácido) se remueven durante 5 horas a temperaturas ambiente en 500 cm³ de tetracloruro de carbono que anteriormente ha sido daturado de cloruro de hidrógeno seco, luego se aspiran, se les acaba de lavar con tetracloruro de carbono puro y se les seca durante 1 hora a 50° al vacío por chorro de agua.

Ejemplo 3

375 1 g ($\Delta^{1'}$ -pirazolino)-4', 3' : 1,2 α - $\Delta^{4,6}$ -androstandien-17 β -ol-3-on-17-acetato y 50 g de gel de sílice ácido preparado como se describe en el ejemplo 1), se agitan en 150 ml de tetracloruro de carbono durante 16 horas a temperatura ambiente se le aspira luego separándolo del gel de sílice y se le acaba de lavar con acetato de etilo. Los disolventes se concentran al vacío a sequedad y se recristaliza el residuo a partir de éter isopropílico.

380 Se obtiene acetato de 1-metil- $\Delta^{1,4,6}$ -androstandien-17 β -ol-3-on-17 del punto de fusión $F_E = 219,5 - 221^\circ$.

$[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ (c = 1,015 en cloroformo).

UV.: $\epsilon_{209} = 16\ 050$: $\epsilon_{262} = 13\ 660$: $\epsilon_{299} = 9\ 240$.

Ejemplo 4

385 1,0 g de $[\Delta^{1'}$ -pirazolino]-4', 3' : 1,2 α - $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion 17-acetato se agitan con 50 g de



390 óxido de aluminio ácido (preparado como se indica en el ejemplo 2 y 50 cm³ de tetracloruro de carbono durante 48 horas a temperatura ambiente. Se sigue luego trabajando como en el ejemplo 2. La sustancia obtenida por agitación con acetato de etilo se cromatografía a través de gel de sílice, el cual contiene 10% de agua con lo que con cloruro de metileno se obtiene el 1-metil- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetato que, recristalizado a partir de éter isopropílico, tie-
395 ne un punto de fusión de 195,5 - 196^o.

UV.: $\epsilon_{209} = 14\ 890$: $\epsilon_{264} = 12\ 660$: $\epsilon_{301} = 8\ 800$.

Ejemplo 5

400 500 mg de ($\Delta^{1'}$ -pirazolino)-4', 3' : 16,17- Δ^5 -pregnen-3 β -ol-20-on-acetato se calientan durante 48 horas en reflujo con remoción simultánea, con 25 g de óxido de aluminio ácido (preparado como se indica en el ejemplo 2 y 50 cm³ de tetracloruro de carbono, y luego se sigue trabajando como en el ejemplo 2. La sustancia obtenida por agitación con acetato de etilo se tritura con pentano, y a este 16-metil- $\Delta^{5,16}$ -
405 pregnadien-3 β -ol-20-on-3 acetato en bruto se le recristaliza a partir de acetona. Punto de fusión 166 - 169^o. La recristalización ulterior conduce a un punto de fusión de 173 - 175^o.

UV.: $\epsilon_{251} = 8\ 900$.

Ejemplo 6

410 2,0 g de ($\Delta^{2'}$ -pirazolino)-4', 3' : 1,2 α -androstano-17 β -ol-3-on-17-propionato se tratan y trabajan con óxido de aluminio ácido y 200 cm³ de acetato de etilo, lo mismo que en el ejemplo 2. El producto bruto obtenido se cromatografía a través de gel de sílice neutral (10% de agua). Recrista-



- 17 - 262377

415 lizado a partir de metanol, el 1-metil- Δ^1 -androstén-17 β -
ol-3-on-17-propionato funde a 120,5 - 121 $^{\circ}$.

Ejemplo 7

420 2,0 g ($\Delta^{2'}$ -pirazolino)-4', 3' : 1,2 α -andros-
tan-17 β -ol-3-on-17 capronato se tratan, trabajan y cromato-
grafían lo mismo que en el ejemplo 6, con óxido de alu-
minio ácido y 200 cm³ de tetracloruro de carbono. El 1-metil-
 Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-on-17-capronato obtenido de esta
manera tiene un valor IV.: $\epsilon_{239} = 13\ 000$; punto de fusión
69 - 71 $^{\circ}$.

425 Ejemplo 8

430 2,0 g de (Δ^2 -pirazolino)-4', 3' : 1,2 α -andros-
tan-17 β -ol-3-on-17- β -ciclopentil-propionato se descom-
ponen, tratan, trabajan y cromatografían lo mismo que en
el ejemplo 7. El 1-metil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-on-17-
ciclopentil-propionato obtenido de esta manera funde a -8 $^{\circ}$
UV.: $\epsilon_{239} = 12\ 700$.

Ejemplo 9

435 1 g de ($\Delta^{2'}$ -pirazolino)-4', 3' : 1,2 α -androstan-
17 β -ol-3-on-17-acetato se calientan durante 15 horas en
reflujo con 50 g de gel de sílice ácido (preparado como en
el ejemplo 1) en 150 ml de acetato de etilo. Después se
le separa del gel de sílice por filtraje, se le acaba de
lavar con 500 ml de acetato de etilo y el disolvente se
destila al vacío. El residuo se recristaliza a partir de
440 éter isopropílico.



262377

El 1-metil- Δ^1 -androsten-17 β -ol-3-on-17-acetato
obtenido funde a 140 - 141 $^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{25} = + 39 \text{ (CHCl}_3\text{:c= 1) UV.: } \epsilon_{240} = 13\ 300.$$

445

Ejemplo 10

1 g de ($\Delta^{2'}$ -pirazolino)-4', 3':1,2 α -androstan-
17 β -ol-3-on-17-heptalato se trata y trabaja en 150 ml de
tetracloruro de carbono con 50 g de gel de sílice ácido,
según se describe en el ejemplo 8. El residuo obtenido se
recristaliza a partir de metanol. El 1-metil- Δ^1 -androstén-
17 β -ol-3-on-17-heptalato funde a 70 - 70,5 $^{\circ}$.

450

$$[\alpha]_D^{25} = + 32 \text{ (CHCl}_3\text{ : c = 1) UV.: } \epsilon_{240} = 13\ 000$$

Ejemplo 11

1 g de ($\Delta^{2'}$ -pirazolino)-4', 3' : 1,2 α -androstan-
17 β -ol-3-on-17-caprilato se trata, según se describe en el
ejemplo 8, en 150 ml de tetracloruro de carbono con 50 g de
gel de sílice ácido y, como también se describe ahí, se le
trabaja, Se obtiene así 1-metil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-on-17-
caprilato.

455

UV: $\epsilon_{240} = 13\ 100$. Punto de fusión 72 - 73,5 $^{\circ}$.

460

Ejemplo 12

5,47 g de 1-metil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-ona se calie
entan durante 5 horas en reflujo bajo nitrógeno, en 270 ml de
benzol absoluto con 13,7 ml de etilenglicol y 137 mg de
ácido p-toluolsulfónico. El agua formada se recoge entonces

465



262377 30

continuamente. Luego se diluye la solución con benzol, se la lava con agua a neutralidad, se la seca a través de sulfato sódico al vacío, se la concentra a sequedad.

470 El 1-metil- Δ^1 -androsten-17 β -ol-3-on-etilenacetat,
recristalizado a partir de acetato de etilo, funde a 178 -
179 $^{\circ}$.

475 4,44 g de 1-metil- Δ^1 -androsten-17 β -ol-3-on-3-
etilenacetal se disuelven en 217 ml de toluol absoluto y 47
ml de ciclohexanona. Después se separan por destilación varios
ml, para eliminar la humedad que pueda existir. 2,36 g de iso-
propilato de aluminio, que está disuelto en 24 ml de toluol
absoluto, se agregan en el transcurso de 5 minutos y a continua-
ción, bajo una destilación completamente suave, se calientan
durante 45 minutos a ebullición. A continuación se destila
480 en baño de vapor, y se extrae luego el producto precipitado
después de la aspiración y del secado con cloruro de meti-
leno. Esta solución se concentra al vacío a sequedad, y el resí-
duo se recristaliza a partir de éter isopropílico. El 1-metil-
 Δ^1 -androsten-3,17-dion-3-etilenacetal funde a 185,5 - 187,5 $^{\circ}$.

485 2,34 g de 1-metil- Δ^1 -androsten-3,17-dion-3-etilen-
acetal en 168 ml de benzol absoluto se agregan en el transcurso
de 25 minutos, con enfriamiento simultáneo por hielo, a una so-
lución etérea de metil-magnesio-yoduro preparada a base de
3,58 g de virutas de magnesio, 10,6 ml de yoduro de metilo y
490 60 ml de éter absoluto.

Esta solución se conserva 4 horas a temperatura am-
biente sin dejar de removerla. Bajo enfriamiento por hielo se



262377

30

495 agregan entonces 700 ml de una solución acuosa al 10% de cloruro amónico. Se separa la fase acuosa y se la extrae con éter. Esta fase etérea y la fase de benzol se juntan, se lavan con agua a neutralidad, se secan a través de sulfato sódico, y al vacío, se las concentra a sequedad.

500 2,67 g del 1,17 α -dimetil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-on-3-etilenacetal obtenido de esta manera se calientan durante 35 minutos en reflujo en 107 ml de metanol con 30,2 ml de ácido sulfúrico al 8% en volumen y, después del enfriamiento, se introducen, agitando al mismo tiempo, en 320 ml de agua conteniendo 10,6 g de carbonato sódico. Se extraen con cloruro de metileno, se lavan con agua a 505 neutralidad, se secan a través de sulfato sódico y al residuo que queda después de la concentración al vacío se recristaliza a partir de éter isopropílico. Se obtiene 1,17 α -dimetil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-ona del punto de fusión de 148 - 149°.

510 Ejemplo 13

515 6,5 ml de bromuro etílico en 30 ml de tetrahidrofurano absoluto se agregan a gotas, bajo remoción simultánea a 2,09 g de virutas de magnesio en 30 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se calientan luego durante 45 minutos en reflujo y a la solución se la decanta de un residuo y, removiendo al mismo tiempo y suministrando acetileno, se le agrega lentamente a 35 ml de tetrahidrofurano absoluto por el que, previamente, se hizo pasar acetileno durante 15 minutos. Después de 30 minutos, durante los cuales se sigue introdu-



262377

520 ciendo más acetileno en esta solución, se añade a gotas 1 g
de 1-metil- Δ^1 -androsteno-3,17-dion-3-etilenacetal (prepara-
do según se describe en el ejemplo 12) disuelto en 30 ml de tetra-
hidrofurano absoluto. Después de un tiempo de reacción
de 21 horas a 70° y del enfriamiento hasta 0°, se agregan 400
525 ml de solución acuosa al 10% de cloruro amónico. Luego se
extrae con éter, la fase orgánica se lava con agua a neutralidad
se seca a través de sulfato sódico, se concentra al vacío a se-
quedad y se aspira el residuo después de la trituración con
éter isopropílico. Se obtienen 850 mg de 1-metil-17 α -etinil-
530 Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-etilacetal en bruto. Punto de fusión =
230°. La combinación pura, después del filtraje por gel de sí-
lice, funde a F. = 241,5 - 243°.

UV.: $\epsilon_{204} = 3\ 530.$

535 400 mg de 1-metil-17 α -etinil- Δ^1 -androsteno-17 β -
ol-3-etilenacetal se calientan durante 35 minutos en reflujo,
en 30 ml de metanol con 4 ml de ácido sulfúrico al 8% en
volumen. La solución se introduce entonces en agua helada
agitándola al mismo tiempo. Se extrae con cloruro de metile-
no, la fase de cloruro de metileno se lava con agua a neutra-
540 lidad, se la seca a través de sulfato sódico, y el residuo que
queda después de la concentración al vacío se recristaliza a
partir de acetato de etilo. Se obtienen 235 mg de 1-metil-17 α -
etinil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona, punto de fusión 198,5 -
199,5°.

545 UV.: $\epsilon_{240} = 13\ 160.$



Ejemplo 14

370 mg de 1-metil-17 α -etinil- Δ^1 -androstén-17 β -
ol-3-etilenacetal preparado según el ejemplo 13 se disuelven
en 40 ml de piridina, y bajo adición simultánea de 60 mg de
550 catalizador de carbón/paladio al 5% se hidrogena hasta la
observación de 1-m-mol de hidrógeno. Se filtran luego para
separarlos del catalizador y la solución se concentra al
vacío a sequedad. El residuo, el cual se compone de 1-metil-
17 α -vinil- Δ^1 -androstén-17 β -ol-3-etilacetal en bruto
555 se calienta en reflujo en 14 ml de metanol con 3,7 ml de
ácido sulfúrico al 8% en volúmen durante 35 minutos y, a conti-
nuación, se le introduce, agitándolo de paso, en una solución
acuosa de 1,46 g de carbonato sódico, Se extrae con cloruro
de metileno, la fase orgánica se lava con agua a neutralidad
560 se seca a través de sulfato sódico y se concentra al vacío
a sequedad. Después de la recristalización a partir de éter
isopropílico, se obtienen 133 mg de 1-metil-17 α -vinil- Δ^1 -
androstén-17 β -ol-3-ona. Punto de fusión 172 - 174°, UV.:
 $\epsilon_{241}^c = 13\ 230$.

565 Ejemplo 15

370 mg de 1-metil-17 α -etinil- Δ^1 -androstén-17 β -
ol-3-etilenacetal preparado según el ejemplo 13, se hidrogenan
en 80 ml de benzol exento de tiofeno con 370 mg de un catali-
zador según Lindlar (Helv. 35 446 (1952)) hasta la absorción
570 de 2 moles de hidrógeno. Después se les filtra para separar-
los del catalizador y se concentra la solución a sequedad al
vacío. El residuo compuesto de 1-metil-17 α -etil- Δ^1 -andros-
tén-17 β -ol-3-etilenacetal, se disocia, trabaja y recristaliza
según se describe en el ejemplo 14 para el 1-metil-17 α -vinil-



262377

575 Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-etilenacetal. Se obtienen 110 mg de 1-metil-17 α -etil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona. Punto de fusión 160 - 164 °. UV.: $\epsilon_{241} = 13\ 200$.

Ejemplo 16

580 20 g de 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona se calientan al baño de vapor durante 2 horas con 80 cm³ de piridina y 40 cm³ de anhídrido acético. La solución se introduce, agitándola de paso en agua helada. Al precipitado resultante se le aspira, se le lava con agua a neutralidad, se le seca al vacío a 70° y recristaliza a partir de éter isopropílico. Se obtienen 19,5 g de 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-on-17-acetato del punto de fusión de 138 - 140°; una nueva recristalización hace subir el punto de fusión hasta 140 - 141°.

585 $\left[\alpha \right]_D^{20} = \pm 46,8^\circ$ (CHCl₃ : c = 1% : UV.: $\epsilon_{240} = 13\ 300$.

590 En forma análoga por reacción con anhídrido propiónico se obtiene el 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-on-17-propionato. Punto de fusión 120,5 - 121° (a partir de metanol).

Ejemplo 17

595 2 g de 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona se calientan con 8 cm³ de piridina y 4 cm³ de anhídrido valerianico durante 4 horas en el refrigerador de reflujo hasta 125°. El exceso de anhídrido valerianico se separa por destilación a vapor de agua. El residuo se recoge en éter y se lava a neutralidad con solución de carbonato sódico saturada y con agua se seca a través de sulfato sódico, se libra del éter por destilación y, finalmente se le recrista-
600



262377

30 Dic 1960

605 liza a partir de éter isopropílico, Con un rendimiento aproximadamente del 93% del teórico se obtiene el 1-metil- Δ^1 -androstem-17 β -ol-3-on-17-valerianato. Punto de fusión 83 - 84,5 $^{\circ}$.
UV.: $\epsilon_{241} = 13\ 300$.

610 En forma análoga, por reacción con los anhídridos del ácido caprónico, ácido heptóico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido ciclopentilpropiónico, se obtiene el correspondiente ester 17 de la 1-metil- Δ^1 -androstem-17 β -ol-3-ona.

Capronato P.F. 69 - 71 $^{\circ}$ UV.: $\epsilon_{239} = 13\ 000$

Heptalato P.F. 70 - 70,5 $^{\circ}$

$$[\alpha]_D^{20} = + 32^{\circ}$$

615 (CHCl₃: c = 1) UV.: $\epsilon_{240} = 13\ 000$

Caprilato P.F. 72 - 73,5 $^{\circ}$ UV.: $\epsilon_{240} = 13\ 100$

Ciclopentil propionato P.F. aprox.-8 $^{\circ}$ UV.: $\epsilon_{239} = 12\ 700$
aceite

620 Caprinato P.F. 62,5 $^{\circ}$ - 63 $^{\circ}$ UV.: $\epsilon_{241} = 13\ 400$

Ejemplo 18

625 900 mg de 1-metil- Δ^1 -androstem-17 β -ol-3-ona se disuelven en 2,5 cm³ de piridina y 1,5 cm³ de dioxano. Bajo enfriamiento con hielo y remoción simultánea se echan a gotas en la solución 0,55 cm³ de cloruro de hexahidrobenczoilo. Después de una agitación de 48 horas se introduce en agua helada agitando al mismo tiempo, y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan a neutralidad sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, lejía de sosa al 0,4% y agua, se secan y se evaporan a sequedad. El residuo oleoso se cromatografía a través de
630 una cantidad 50 veces mayor de óxido de aluminio (calidad: "Woelm"



635

ácido + 1% agua), Las fracciones cristalinas eluidas con una mezcla de tetracloruro de carbono y cloruro de metileno (1:1) se reúnen y cristalizan a partir de hexano. Con un rendimiento aproximadamente del 88% del teórico, se obtienen el 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-on-17-hexahidrobencato. F.P. = 90 - 91°, UV: $\epsilon_{240} = 13\ 200$.

En forma análoga, por medio de cloruro del ácido fenilpropiónico se obtiene el correspondiente 17-fenilpropionato.

640

Ejemplos de elaboración de preparados inyectables.

645

I. 50 g de 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-on-17-acetato se disuelven en una mezcla de 6 partes en volumen de aceite de sésamo y 4 partes en volumen de benzoato de benzoilo hasta un volumen total de 1000 litros., La solución se filtra por un filtro esterilizador (Seitz, EKS II) y bajo condiciones asépticas, se llenan en ampollas de 50 mg de acetato cada una.

650

II. 100 g de 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-on-heptalato se disuelven en aceite de sésamo hasta un volumen total de 1000 litros, se esterilizan por filtraje y, bajo condiciones asépticas, se llenan en ampollas de 100 mg de heptalato cada una.

655

En lugar de aceite de sésamo se pueden utilizar también otros aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de araquida, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino y similares, empleados corrientemente en esteroides como disolventes para fines inyectables.



. . . N O T A . . .

262377

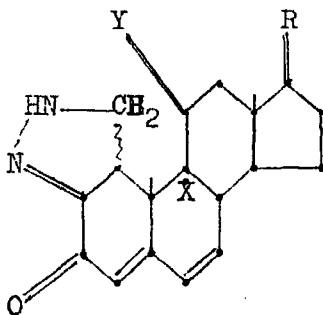
Se reivindica como nuevo y de propia invención:

660

1.- Procedimiento para la preparación de cetoestero-
 roides α , β no saturados, conteniendo un grupo metilo en el
 átomo de carbono estable, caracterizado porque a las pira-
 zolinas que se obtienen por adición de dia metano a los
 cetoesteroides α , β no saturados, se les trata en un di-
 665 solvente orgánico con agentes de adsorción en un medio ácido que
 termina el desprendimiento de nitrógeno, y a los productos
 de la reacción se les separa y depura luego como de costumbre.

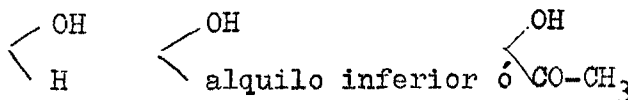
665

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto
 1, caracterizado porque como productos de partida se emplean
 670 pirazolinas de la siguiente fórmula general:



675

en donde significan R



680

X -H, -Cl ó F y
 Y $\begin{matrix} \text{OH}, \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$ $\begin{matrix} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}$ ó = O, y en donde

el grupo hidroxilo puede hallarse también en forma esterifi-
cada.



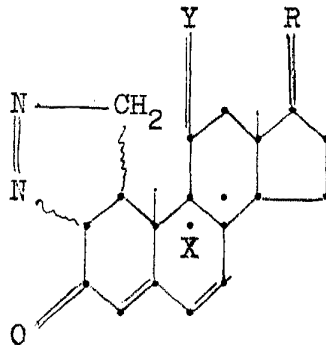
262377

30 JUN 1960

685

3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como productos de partida se emplean pirazolininas de la siguiente fórmula general:

690

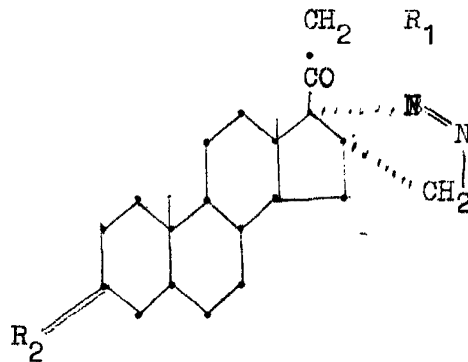


en la que R, X e Y tienen el mismo significado que en la reivindicación 2.

695

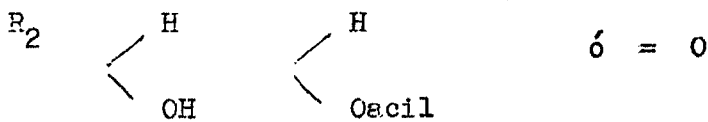
4.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque como productos de partida se emplean pirazolininas de la siguiente fórmula general:

700



en donde R₁ representa hidrógeno o un grupo hidroxilo libre o esterificado.

705



262377



y en donde estas combinaciones pueden contener, además, en la posición 11 ó 12, una función de oxígeno y/o, adicionalmente, un doble enlace carbono-carbono (Δ^4 ó Δ^5) que parta de un átomo de carbono 5:

710

5.- Procedimiento para la preparación de 1-metil- 17α -alquil- Δ^1 -androsteno- 17β -ol-3-onas, caracterizado porque por protección intermedia del cetogru^o 3, provocada de preferencia por acetilación, en la molécula de la 1-metil- Δ^1 -androsteno-3,17-diona, se introduce como de costumbre, bien por tratamiento Grisnard, un grupo metilo o etilo 17α - estable, o bien se reduce seguidamente en forma del grupo etilo a un grupo 17β -etino incorporado análogamente.

715

720

6.- Procedimiento para la preparación de éster del ácido orgánico de efecto anabólico de la 1-metil- Δ^1 -androsteno- 17β -ol-3-ona, caracterizado porque de forma en sí conocida ya, se esterifica la 1-metil- Δ^1 -androsteno- 17β -ol-3-ona, o sus productos preliminares, los cuales tienen ya, por lo menos en la posición 17β , el grupo hidroxilo, con ácidos carboxílicos, de preferencia ácidos carboxílicos alifáticos o sus derivados reaccionables, en particular sus halogenuros o anhídridos de ácidos, y cuando se parte de productos preliminares, se traspa^sa su éster, asimismo de forma en sí conocida, al deseado éster de 1-metil- Δ^1 -androsteno- 17β -ol-3-ona.

725

730

7.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 6, caracterizado porque como agente esterificante



262377

30 DIC

685

se emplean ácidos carboxílicos alifáticos o cicloalifáticos, o sus derivados, con 1 a 11 átomos C.

8.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CETO-ESTEROIDES α , β NO SATURADOS CONTENIENDO UN GRUPO METILO EN EL ATOMO β ESTABLE.

690

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

Madrid, 11 de Noviembre de 1960.

Carb. Guando