



205558

PATENTE  
DE  
INVENCION

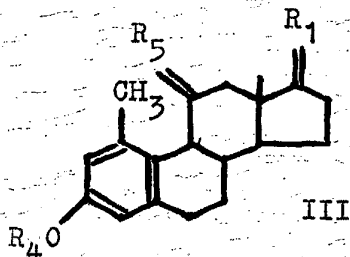
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1-METIL-ESTRATRIENO", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania) Frankfurterstrasse, 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado que una serie de derivados de 1-metil-estratrieno desconocidos hasta el presente, posee propiedades farmacológicas muy valiosas. Al efecto se trata de compuestos de la fórmula III

5.



en la que  $R_1 = \begin{cases} OR_3 \\ R_2 \end{cases}$ ,  $u = 0$

$R_2 = H$ , alkilo, alqueno o etileno inferiores,

$R_3 = H$ , o acilo,



65558

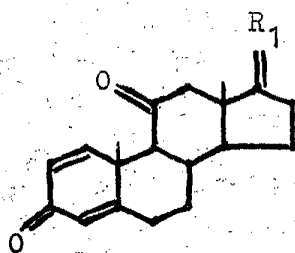
R<sub>4</sub> = H, alkilo o acilo inferiores,

R<sub>5</sub> = H, OR<sub>3</sub>, u = O.

Estos compuestos presentan una muy buena eficacia antilipérmica y se distinguen, ante todo, por una proporción

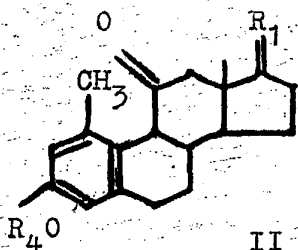
5. muy favorable de eficacia antilipérmica a estrógena. Se ha encontrado, además, que el efecto terapéutico de los compuestos según la invención es intensificado con aplicación oral, si el grupo 17-ceto es modificado funcionalmente mediante transposición con un reactivo carbonílico nitrogenado.

10. Constituye objeto de la invención un procedimiento para la preparación de derivados de 1-metil-estratrieno consistente en transformar un compuesto de fórmula I



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado indicado por tratamiento

15. con un ácido fuerte en presencia de un anhídrido de ácido con arreglo a procedimientos de por sí usuales, en un derivado de 1-metil-estratrieno de fórmula II



R<sub>1</sub> tiene el significado indicado; R<sub>4</sub> = acilo.

20. En el compuesto así obtenido el grupo O-acilo puede ser saponificado en posición 3 y el grupo hidroxilo formado eventualmente ser eterificado o reacilado. Además, los grupos ceto en las posiciones 11 y/o 17 de los productos intermedios o finales obtenidos según el invento pueden ser reducidos en grupos

265558



hidroxilo según métodos de por sí conocidos y estos últimos eventualmente acilados a continuación. De esta manera se obtiene los compuestos de fórmula III.

Para la preparación de un compuesto de fórmula III en la que  $R_1 = \begin{matrix} \text{OR}_3 \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{matrix}$  ( $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada), el grupo ceto en posición 17 puede ser transformado de

modo correspondiente antes o después del tratamiento por ácido, según métodos de por sí conocidos. Además, puede ser funcionalmente transformado en los productos finales obtenidos

según la invención el grupo ceto en posición 17 mediante tratamiento con un reactivo carbonílico nitrogenado.

La transformación de un compuesto de fórmula I en un compuesto de fórmula II mediante tratamiento con un ácido fuerte en presencia de un anhídrido de ácido tiene lugar bajo las condiciones usuales de una transmutación de dienona-fenol. Convenientemente es llevada a cabo la reacción en un medio anhidro.

Para la reacción son apropiados ácidos fuertes, tanto inorgánicos como asimismo orgánicos, así como ácidos de Lewis, como por ejemplo el ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico, o bien el cloruro de cinc. Como anhídridos de ácidos entran en consideración por ejemplo anhídrido acético, anhídridos propiónico, butírico, benzoico, succínico, o bien ftálico. La transposición puede tener lugar, de modo particularmente ventajoso, mediante ácido perclórico en presencia de

anhídrido acético. Entonces, ya al estar en reposo la solución reaccional a temperatura ambiente tiene lugar la transposición de un compuesto de fórmula I en el correspondiente 1-metil-estratrien-compuesto. Conviene llevar a cabo la reacción a concentraciones de ácido no demasiado elevadas; con empleo de ácido perclórico en anhídrido acético se han probado, por ejemplo,



concentraciones de ácido por debajo de 1%, preferentemente de alrededor de 0,05%.

Los derivados de 1-metil-3-aciloxi-estratrieno (II), obtenidos según el invento, pueden ser convertidos según métodos usuales, por ejemplo mediante reacción de una solución

5. acuosa de hidrógenocarbonato sódico, carbonato sódico, o hidróxido sódico o bien mediante saponificación ácida, por ejemplo mediante tratamiento con ácido clorhídrico en solución alcohólica, mediante saponificación en los correspondientes 3-hidroxi-compuestos. Un derivado de 1-metil-3-hidroxi-estratrieno así
10. preparado puede ser transformado con arreglo a métodos de eterificación de por sí usuales, por ejemplo mediante reacción de sulfato de dimetilo o de dietilo, en el correspondiente éter 3-alkílico.

15. Si los derivados de 1-metil-3-aciloxi-estratrieno de fórmula II, preparados según la invención, contienen también en la posición 17 un grupo O-acilo, este entonces puede ser eventualmente saponificado al mismo tiempo con el grupo 3-O-acilo, o ser eliminado por reducción con alanato de litio.

20. En los productos intermedios o finales obtenidos, los grupos ceto presentes en posición 11 y/o 17 pueden ser reducidos en grupos hidroxilo según métodos de por sí conocidos. Como reductores en cuenta por ejemplo hidruro de aluminio-litio o hidruro de boro-sodio.

25. Según la invención se puede partir para la preparación de un compuesto de fórmula III, tanto de la 1-dehidro-adrenosterrona como asimismo de los compuestos de fórmula I que contienen en posición 17 un grupo hidroxilo, o bien O-acilo y un radical hidrocarburo saturado o bien insaturado. Eventualmente puede ser transformado el grupo 17-ceto, en tanto que se
- 30.



parta de 1-dehidro-adrenosterona, antes o después del tratamiento con ácido (transmutación de dienona-fenol), por ejemplo mediante una Grignardación usual o por una etinilación.

5. Como agentes de Grignardación pueden ser utilizados los conocidos halogenuros de alkilmagnesio. Con esta transposición se obtiene los correspondientes 17-alfa-alkil-17-beta-hidroxi-esteroides.

10. Como medio de etinilación puede ser usado un halogenuro de monoetinilmagnesio, o un acetiluro alcalino, preferentemente acetiluro de litio. Disolventes apropiados para la transposición con un acetiluro alcalino son, por ejemplo amoníaco líquido, o bien alcoholes terciarios, como por ejemplo butanol terciario. En la etinilación son formados los correspondientes

15. 17-alfa-etinil-esteroides que eventualmente pueden ser transformados mediante hidrogenación parcial en los correspondientes 17-alfa-etenil-17-beta-hidroxi-compuestos. Esta hidrogenación puede tener lugar por ejemplo por hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio. Una hidrogenación más amplia del grupo 17-alfa-etinilo, por lo demás, representa una posibilidad ulterior de preparación para los correspondientes 17-alfa-etil-17-beta-hidroxi-esteroides.

20. Según la invención pueden ser esterificados según métodos de por sí usuales grupos hidroxilo en los productos intermedios o finales obtenidos. Para la esterificación, de principio, 25. son apropiados todos los ácidos. En tanto que se trate de la preparación de productos finales, entran en consideración para la esterificación solamente ácidos que suministran ésteres fisiológicamente compatibles. Por ejemplo se puede usar los ácidos siguientes, o sus derivados apropiados para la esterificación 30. o reesterificación: ácidos carboxílicos como ácido acético,



- ácido propiónico, ácido butírico, ácido trimetilacético, ácido ciclopentilpropiónico, ácido fenilpropiónico, ácido fenilacético, pero también ácido benzoico o ácido hexahidrobenzoico. También se puede esterificar para la preparación de derivados hidrosolubles los grupos hidroxilo con ácidos dicarboxílicos o ácidos aminocarboxílicos, o con ácido ortofosfórico o ácido sulfúrico. De esta manera pueden ser preparados por ejemplo: succinatos, oxalatos, o las sales de adición de ácidos de ácidos aminocarboxílicos, como por ejemplo el clorhidrato de un éster esteroide dialkilaminocarboxílico.

- Como reactivo carbonilo nitrogenado para la transformación del grupo 17-ceto resultan apropiadas por ejemplo hidroxilamina, hidrazida de ácido isonicotínico, o un derivado sustituido en el radical de ácido nicotínico de la hidrazida de ácido isonicotínico. La transposición es llevada a cabo de modo usual, por ejemplo con empleo de hidroxilamina en solución acuosa alcohólica en presencia de acetato sódico. La hidrazona de ácido isonicotínico respectiva puede ser preparada por ejemplo mediante calentamiento de los componentes reaccionales.

- Según la invención pueden obtenerse por ejemplo los siguientes compuestos de efecto antilipérmico:

- 1-metil-11-oxi-estrona,
- acetato de 1-metil-11-oxo-estrona-3
- éter metílico de 1-metil-11-oxo-estrona-3
- éter metílico de 1,17-alfa-dimetil-11-oxo-estradiol-3
- éter metílico de 1-metil-11-oxo-17-alfa-etil-estradiol-3
- 1-metil-11-oxo-estron-17-oxima
- 1-metil-11-oxo-estron-3-acetato-17-oxima
- éter 1-metil-11-oxo-estron-3-metílico-17-oxima
- 1-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,11-beta,17-beta-triol



1011

- éter 1-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,11-beta,17-beta-triol-3-metílico
- éter 1,17-alfa-dimetil-estra-1,3,5(10)-trien-3,11-beta,17-beta-triol-3-metílico
5. éter 1-metil-17-alfa-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,11-beta,17-beta-triol-3-metílico
- éter 1-metil-11-oxo-17-alfa-etinil-estradiol-3-metílico
- 1,17-alfa-dimetil-11-oxo-estradiol
- 1-metil-11-oxo-17-alfa-etil-estradiol
10. 1,17-alfa-dimetil-estra-1,3,5(10)-trien-3,11-beta,17-beta-triol
- 1-metil-17-alfa-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,11-beta,17-beta-triol
- éter 1-metil-17-alfa-etinil-estra-1,3,5(1)-trien-3,11-beta,17-beta-triol-3-metílico.
15. Los esteroides de fórmula I, necesarios como material de partida, son fácilmente accesibles. Así se puede obtener, por ejemplo, la 1-dehidroandrenosterona mediante oxidación, por ejemplo con bismutato sódico, partiendo de la prednisona, según procedimientos conocidos. Substancias de partida que
20. contienen de acuerdo con la fórmula I en posición 17 grupos alkilo o radicales hidrocarburo insaturados, pueden ser preparados por ejemplo a base de 1-dehidroandrenosterona según los procedimientos antes indicados.
25. Los compuestos según la invención, en virtud de su buena eficacia antilipérmica, pueden ser utilizados como medicamentos en la medicina humana. Los nuevos esteroides pueden ser elaborados en todas las formas de preparación farmacéuticas, por ejemplo en comprimidos, píldoras, grageas, supositorios, emulsiones o soluciones inyectables. Al efecto pueden utilizarse las adiciones usuales como por ejemplo medios auxiliares para la pro-
- 30.

ducción de comprimidos, agentes intermediarios de disolución o medios de recubrimiento de grageas.

E J E M P L O 1.

Acetato de 1-metil-11-oxo-estrona-3

5. Se deja reposar 5 g de 1-dehidro-adrenosterona en 200 cc de anhídrido acético con 0,15 cc de ácido perclórico al 70% durante 6 1/2 horas. Entonces, la mezcla inicial es vertida en 1,5 l de agua; se sacude durante 15 minutos y se extrae con cloroformo. El extracto es liberado de ácido mediante lavado con pequeñas porciones de lejía de sosa al 5% helada y a continuación a neutralidad con agua, y secado. Después de eliminar el disolvente por destilación el residuo es evaporado repetidas veces con metanol para eliminar el anhídrido acético restante, siendo entonces disuelto el cloroformo y filtrado sobre una columna de Florisil. El eluato es evaporado a sequedad y el residuo es recristalizado de metanol. El acetato de 1-metil-11-oxo-estrona-3 que al efecto se presenta tiene los datos siguientes:

20. Punto de fusión  $220^{\circ}$ ; (alfa)  $D_D^{25} + 384^{\circ}$  (cloroformo);  $\lambda_{\max} 264 - 265 \text{ m}\mu$ ;  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 10,8$ ;  $\epsilon = 372$ .

E J E M P L O 2.

1-metil-11-oxo-estrona

25. 5 g de acetato de 1-metil-11-oxo-estrona-3 son calentados a ebullición con 200 cc de lejía potásica metanólica al 2% durante 2 horas bajo reflujo. Se concentra al vacío a 50 cc, se diluye con 1 l de agua y se extrae con cloroformo. Entonces la fase acuosa es acidulada con ácido sulfúrico diluido y otra vez extraída con cloroformo. El extracto es ulteriormente elaborado del modo usual y se cristaliza el residuo de éter. Para 30. la purificación ulterior se intercala convenientemente un tra-



tamiento con carbón activo en metanol. La 1-metil-11-Oxo-estrona pura presenta los datos siguientes:

Punto de fusión  $254^{\circ}$ ; (alfa) $_{D}^{25}$ :  $+ 442^{\circ}$  (cloroformo); bandas IR. a  $3330, 873$  y  $856 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\lambda_{\text{max}}^{D}$   $283-284 \text{ m}\mu$ ;  $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 54,7$ ;  $\xi = 1630$ .

E J E M P L O 3.

éter 1-metil-11-oxo-estron-3-metílico

250 mg de 1-metil-11-oxo-estron son disueltos en 50 cc de lejía de sosa 2-n y enérgicamente agitados después de la adición de 2,5 cc de sulfato de dimetilo durante 2 horas. Entonces se decanta y se calienta con lejía de sosa 2-n bajo agitación durante una hora a  $60^{\circ}$ . Después del enfriamiento se extrae con cloroformo y se elabora ulteriormente del modo usual. De éter cristaliza el éter 1-metil-11-oxo-estron-3-metílico del punto de fusión  $196^{\circ}$ ; bandas infrarrojas a  $1068$  y  $852 \text{ cm}^{-1}$ ;  $\lambda_{\text{max}}$   $286 \text{ m}\mu$ ;  $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 48,2$ ;  $\xi = 1510$ .

E J E M P L O 4.

éter 1,17-alfa-dimetil-11-oxo-estradiol-3-metílico

A una solución de Grignard a base de 3 g de magnesio y 17,5 g de yoduro de metilo es adicionada a gotas durante la ebullición de la solución reaccional una solución de 5 g de éter 1-metil-11-oxo-estron-3-metílico. Se calienta durante 8 horas bajo reflujo y a ebullición, se deja reposar durante la noche y se descompone la mezcla reaccional con hielo y ácido clorhídrico. La elaboración ulterior usual da el éter 1,17-alfa-dimetil-11-oxo-estradiol-3-metílico. Punto de fusión  $165^{\circ}$ , (alfa) $_{D}^{25}$ :  $+ 295^{\circ}$ ;  $\lambda_{\text{max}}^{D}$   $276 \text{ m}\mu$ ,  $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 44,1$ ;  $\lambda_{\text{max}}$   $283,5 \text{ m}\mu$ ,  $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} 44,2$ .

E J E M P L O 5.

1-metil-11-oxo-estron-3-acetato-17-oxima

950 mg de acetato de 1-metil-11-oxo-estron-3 son disueltos en 10 cc de alcohol y calentados durante una hora bajo

2655580 MAR



reflujo a ebullición con una solución acuosa concentrada de 500 mg de clorhidrato de hidroxil-amina y 600 mg de acetato sódico. La mezcla reaccional es amasada en agua, la 1-metil-11-oxo-estron-3-acetato-17-oxima que se precipita es filtrada y

5. recristalizada de etanol. Punto de fusión 137 - 138°.

E J E M P L O 6.

éter 1-metil-11-oxo-17-alfa-etinil-estradiol-3-metilico.

Se disuelve 5 g de potasio en 100 cc de alcohol amílico terciario, se añade 100 cc de éter, se enfría a 0° y se introduce bajo agitación paulatinamente gas acetileno seco. Al cabo de una hora se adiciona 5,2 g de éter 1-metil-11-oxo-estron-3-metilico y se introduce acetileno durante ulteriores 24 horas, a cuyo efecto se hace subir la temperatura poco a poco a temperatura ambiente. Entonces se agrega solución de cloruro amónico al 10% hasta la reacción ácida, se elimina el alcohol amílico terciario mediante destilación de vapor de agua, se separa por filtración el éter 1-metil-11-oxo-17-alfa-etinil-estradiol-3-metilico que se precipita y se lo recristaliza de acetona.

10.

15.

Punto de fusión 95°, (alfa)<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 113° (cloroformo);  $\lambda_{max}$  273 m $\mu$ .

20.

E J E M P L O 7.

éter 1-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,11-beta-17-beta-triol-3-metilico

A una suspensión de 3 g de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano absoluto se adiciona a gotas bajo agitación una solución de 3,7 g de éter 1-metil-11-oxo-estron-3-metilico. Se calienta la mezcla durante 30 minutos bajo reflujo a ebullición, se descompone entonces el alanato de litio excesivo con éster acético y se elabora ulteriormente de modo usual. Al efecto se obtiene el éter 1-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,11-beta,17-beta-triol-3-metilico que funde des-

25.

30.



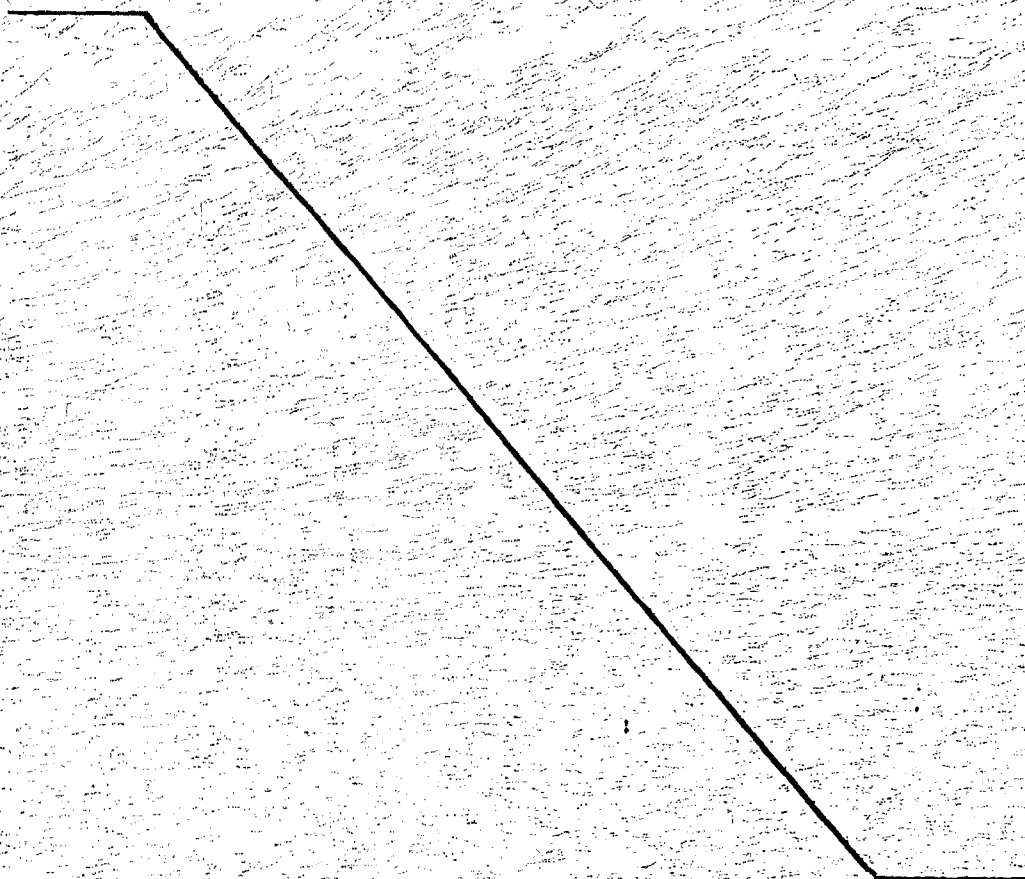
10 M

205558

pués de recristalización de éter-ciclohexano a 206°. (alfa)<sup>24</sup> :  
 - 98° (cloroformo);  $\lambda_{\max}$  275 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  = 37;  $\lambda_{\max}$  279 m $\mu$ ;  
 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  = 37;  $\lambda_{\max}$  282,5 m $\mu$ ;  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  = 38 (etanol).

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, e las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =



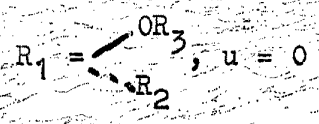
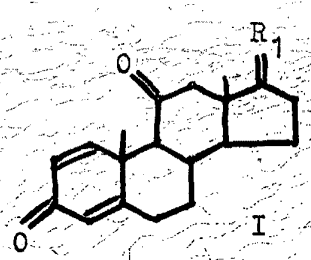


10

# NOTA 265558

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad alemana nº M 44 627 IVb/12 o del 11 de Marzo de 1960:

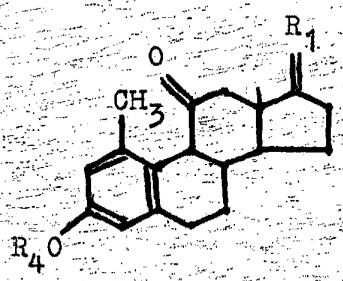
5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de 1-metil-estratrieno, caracterizado porque se transpone un compuesto de fórmula I



$R_2 = H, \text{ alkilo, alqueno, o etinilo inferiores,}$

$R_3 = H, \text{ o acilo,}$

10. mediante tratamiento con un ácido fuerte en presencia de un anhídrido de ácido en un derivado de 1-metil-estratrieno de fórmula II



$R_1$  tiene el significado indicado

$R_4 = \text{acilo,}$

15. saponificando eventualmente en el éster (II) así obtenido el grupo O-acilo que se encuentra en el átomo 3 de carbono, en un grupo hidroxilo, y eterificando o esterificando otra vez



10

265558

eventualmente este último.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transposición tiene lugar mediante tratamiento con ácido perclórico y anhídrido acético.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque grupo(s) ceto existente(s) en los productos intermedios o finales en posición 11 y/o 17 son reducidos según métodos de por sí conocidos en grupo(s) hidroxilo y eventualmente acilado (acilados) este (estos) último(s).

10. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque antes o después del tratamiento con ácido es transformado un grupo ceto en posición 17, presente en los productos intermedios o finales, mediante Grignardación o

15. etinilación usuales, así como eventualmente mediante subsiguiente hidrogenación y/o acilación en un grupo  $\begin{matrix} \text{OR}_3 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$  ( $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª).

20. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma funcionalmente en los productos finales obtenidos un grupo ceto presente en posición 17 por transposición con un reactivo carbonílico nitrogenado.

6. Procedimiento para la preparación de derivados de 1-metil-estratrieno.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de trece hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 10 de Marzo de 1961.

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

p. a.

P.P.

tr:jpt  
R/rm.