



278962

-5 JUL

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CETOESTEROIDES
INSATURADOS EN ALFA, BETA" a favor de la firma alemana
E. MERCK Aktiengesellschaft, residente en DARMSTADT (Ale-
mania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento por
el cual los 11,17-diceto-esteroides pueden transformarse en
11-ceto-esteroides insaturados en alfa, beta por medio de una
reacción transpositora, con acilación simultánea.

5. Se ha descubierto que se puede preparar una serie de
11-ceto-esteroides insaturados en alfa, beta si se hace reaccio-
nar un 13beta-metil-11,17-diceto-esteroide, en presencia de un
ácido fuerte, con un anhídrido carboxílico alifático inferior. Se

278962



- originan entonces un 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroide y asimismo el respectivo 17beta-metil-17alfa-aciloxi-12-acil-11-ceto-12-en-esteroide. El 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroide originado se separa
5. de la mezcla reaccional por métodos ordinarios, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización. Los productos reaccionales restantes pueden aislarse como sustancias puras y/o eventualmente, por nuevo tratamiento con un anhídrido carboxílico alifático inferior y un ácido fuerte, convertirse
10. también en el correspondiente 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroide. La concentración de ácido debe ser de 0,1 a 5% (con referencia al anhídrido de ácido carboxílico).

15. Como anhídrido carboxílico alifático inferior que en el procedimiento de este invento sirva de agente de disolución y de acilación puede emplearse, además del anhídrido acético, también por ejemplo el anhídrido de ácido propiónico o el anhídrido de ácido butírico, o un anhídrido de ácido mixto. En concepto de ácido fuerte entra sobre todo en
20. consideración el ácido perclórico. La reacción acontece ya al dejar en reposo la solución reaccional a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción son por lo general de 2 a 20 horas. Por calentamiento de la mezcla reaccional puede eventualmente reducirse el tiempo de reacción. Es necesario
25. elegir para el procedimiento de este invento una concentración de ácido de 0,1% por lo menos (en relación al anhídrido de ácido), pues de otro modo los productos finales no se originan ya en rendimiento aceptable.

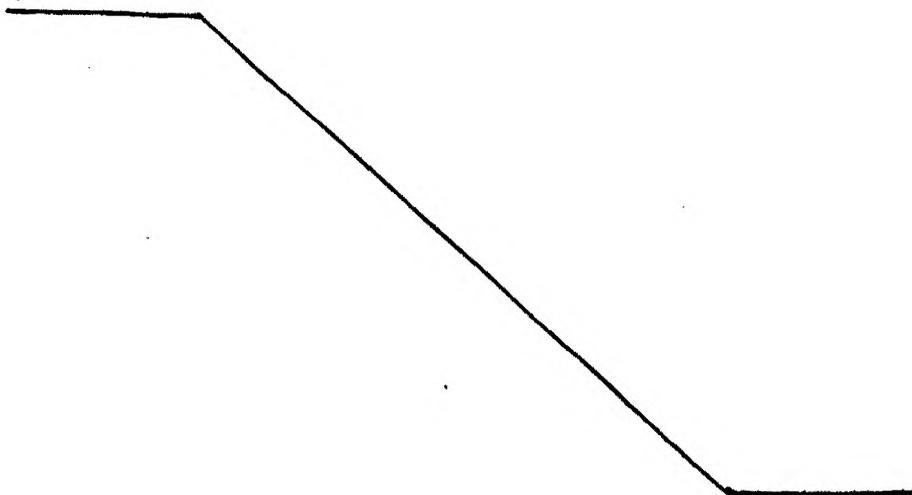
30. Cuando se emplea, por ejemplo 1-dehidro-adrenostero-
rona como material de partida, se produce, con una concen-



278982

- tración de ácido más escasa, únicamente la transposición usual dienona-fenol, sin que se llegue en cantidad apreciable a la formación de los productos finales del procedimiento de este invento. Sólo cuando las concentraciones de ácido son superiores al 0,1%, y de preferencia se hallan entre 0,5 y 1,5%, se origina la transposición a los productos finales deseados en rendimiento suficiente, y al mismo tiempo se transforma también en los productos finales del procedimiento de este invento un producto de transposición de dienona-fenol, formado probablemente de manera intermediaria. Por lo general, los rendimientos vuelven a disminuir con concentraciones de ácido superiores al 5%, de modo que en conjunto la gama de concentración de 0,1 a 5% de ácido es la más conveniente para el procedimiento de este invento. Se ha comprobado que es sumamente favorable emplear para el nuevo procedimiento anhídrido acético como anhídrido de ácido carboxílico alifático y ácido perclórico como ácido fuerte.
5.
10.
15.

20. El procedimiento de este invento puede caracterizarse por el esquema de reacción I que sigue:

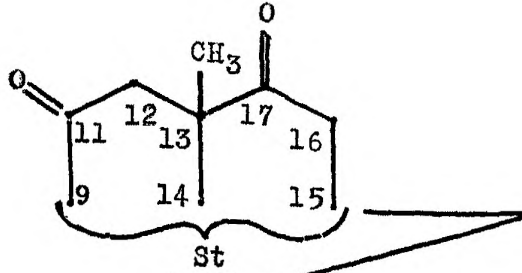




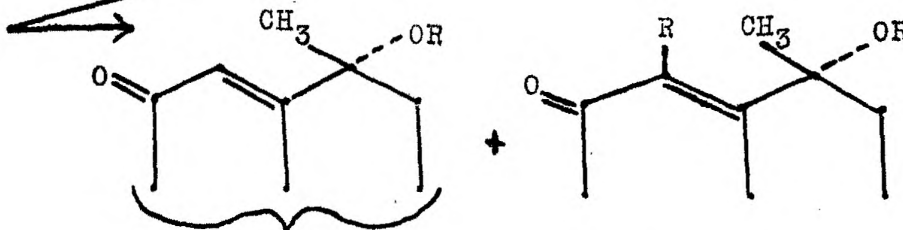
278962

Esquema de reacción I

5.



10.



15.



donde

20.

R = radical de ácido carboxílico alifático inferior

St = radical esteroide de la serie androestánica o estránica.

25.

Los 11-ceto-esteroides insaturados en alfa,beta de este invento, desconocidos hasta ahora, se originan por una transposición absolutamente nueva y sorprendente. El grupo 13beta-metilo del material de partida emigra a la posición del grupo 17-ceto, de modo que, después de la reacción, se hallan en este punto un grupo beta-metilo y un grupo alfa-O-acilo. Al mismo tiempo se origina, en virtud de

30.



278962

esta transposición, un enlace doble en conjugación con el grupo carbonilo existente en la posición 11. Los 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroides así obtenidos pueden separarse del producto bruto obtenido por métodos corrientes, por ejemplo mediante cromatografía, extracción, cristalización, etc.

5.

Entre los compuestos que después de separar de la mezcla reaccional el 17beta-metil-17-alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroides quedan en el residuo, se halla en correspondiente 17beta-metil-17alfa-aciloxi-12-acil-11-ceto-12-en-esteroide, cuya constitución se ha deducido de los datos siguientes:

10.

1. Según los resultados analíticos y el espectro de resonancia nuclear, este compuesto contiene un grupo acilo más (línea de resonancia nuclear para el acetilo en $\tau \sim 7,65$) que el 17beta-metil-17alfa-acil-11-ceto-12-en-esteroide, originado igualmente según el procedimiento de este invento.

15.

2. El compuesto no contiene, a juzgar por el espectro de resonancia nuclear, átomos de hidrógeno en un enlace doble olefínico, con tal de que éstos no se hallen ya en el material de partida.

20.

3. La absorción ultravioleta muestra un máximo en λ_{\max} 243-244 milimicras, con una extinción de $\epsilon \sim 24.000$.

25.

4. En el espectro infrarrojo existen bandas características en ~ 1745 y 1660 cm^{-1} .

30.

5. La banda del grupo 13beta-metilo angular del material de partida se halla corrida en el mismo sentido, en el



278902

espectro de resonancia nuclear, que en el 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroide, obtenido igualmente según el invento, y se halla en $\tau \sim 8,9$.

5.

6. La substancia, lo mismo que el 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroide originado al mismo tiempo, contiene en el espectro de resonancia nuclear una línea con una banda acilo (para acetilo en $\tau \sim 7,7$).

10.

Siempre que sea deseable, mediante un nuevo tratamiento con un anhídrido de ácido carboxílico en presencia de un ácido fuerte se puede convertir igualmente este 12-acil-11-ceto-esteroide en el correspondiente 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroide.

15.

Materiales de partida preferidos para el procedimiento de este invento son la 1-déhidro-adrenosterona, la 1-metil-11-oxoestrona (así como su 3-acilato o su 3-éter alquílico inferior) y la adrenosterona.

20.

Como es lógico, el procedimiento de este invento puede realizarse también con otros materiales de partida. Así, por ejemplo, pueden utilizarse por lo general en la reacción los 11,17-diceto-esteroides de la serie androestánica o estránica. Estos compuestos pueden contener diversos substituyentes y/o enlaces dobles. Se los puede

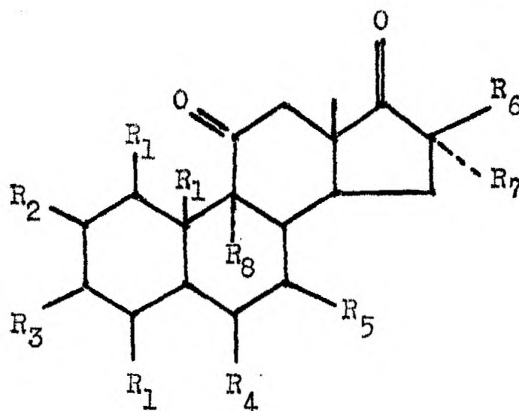
25.

caracterizar por la siguiente fórmula general:

278962



5.



10.

en que significan:

15.

$R_1 = H$ o bien CH_3

$R_2 = H, OH, CH_3$ o bien OCH_3

$R_3 = =O, OH, O$ -alquilo o bien O -acilo

$R_4 = H, CH_3, OH, Cl, F$ o bien $=O$

$R_5 = H, OH, =O$

$R_6 = H$ o bien OH

$R_7 = H, OH, Cl, CH_3$ o, junto con $R_6 = O$

20.

$R_8 = H$ o bien F .

25.

Estos compuestos pueden poseer además enlaces dobles, por ejemplo en posición 1, 3, 4, 5, 5(10) y 6. Compuestos de esta índole se han descrito, por ejemplo, en las patentes norteamericanas 2.867.630, 2.899.447 y 2.946.812, así como en la patente belga 600.036.

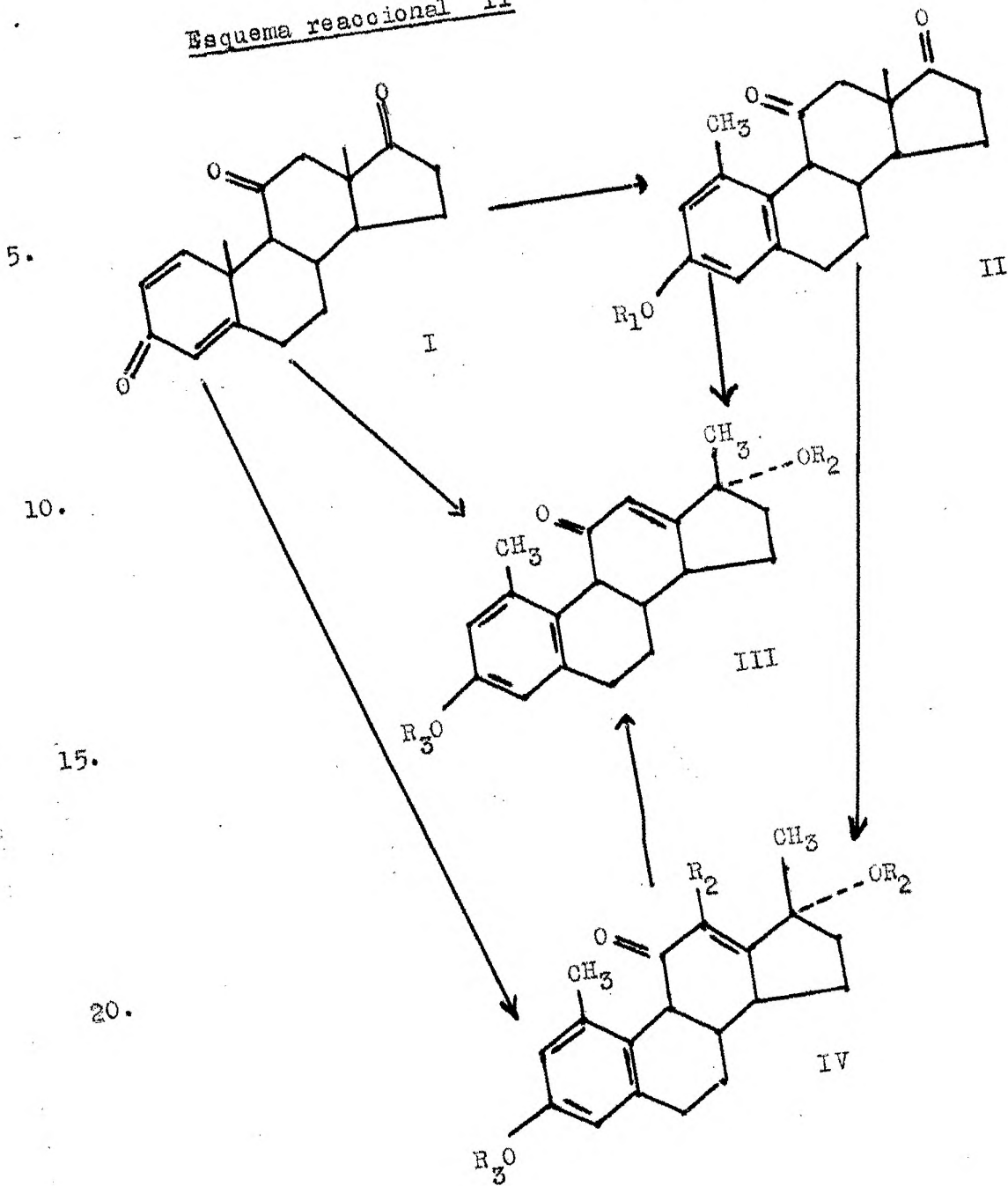
30.

Si para el procedimiento de este invento se emplea como material de partida la 1-dehidro-adrenosterona o un 3-acilato o un éter 3-alquílico de 1-metil-11-oxo-estrone, la reacción puede representarse por el esquema siguiente:



278962

Esquema reaccional II





donde

R_1 = H, alquilo inferior o radical de ácido carboxílico alifático inferior

5.

R_2 = radical de ácido carboxílico alifático inferior

R_3 = alquilo inferior o radical de ácido carboxílico alifático inferior.

10.

Del esquema reaccional II se desprende que tanto el compuesto I como el compuesto II pueden convertirse en un 3-acilato o respectivamente un éter 3-alquílico del 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-11-on-3,17alfa-diol-17-acilato (III) y el 1,17beta-dimetil-12-acilo-18-nor-1,3,5(10-,12-estratetraeno IV. Como el compuesto II es obtenible del compuesto I por una transposición dienona-fenol, el compuesto I puede ser convertido, pasando por el compuesto II como producto intermediario, en los dos productos finales del procedimiento de este invento. En este caso, sin embargo, R_3 en el compuesto III puede significar solamente un radical acilo. En cambio, si se parte directamente del compuesto II, puede emplearse tanto la propia 1-metil-11-oxo-estronea como su 3-acilato o su éter 3-alquílico como material de partida, de modo que en ese caso el producto final III contiene en posición 3, o bien un radical de alquilo inferior, o bien un radical de ácido carboxílico alifático inferior. Como radicales de alquilo inferior entran en consideración sobre todo el radical metilo, el radical etilo, el radical propilo, el radical n-butilo y el radical tercibutilo. Los radicales

20.

25.

30.



278002

de ácido carboxílico alifático inferior contienen de preferencia hasta 4 átomos de carbono, como el radical acetoxi, el propioniloxi o el butiriloxi.

- Del esquema reaccional II se desprende además que
5. el 12-acilo-11-ceto-esteroide IV se puede transformar también en compuesto III por nuevo tratamiento con un anhídrido de ácido carboxílico y un ácido fuerte. Eventualmente, el esteroide IV, después de la separación del compuesto III, puede
 10. también estar todavía presente en el producto reaccional junto con el compuesto II, que aparece en forma de material de partida inalterado o de producto intermedio. Ambos compuestos se pueden convertir (con o sin separación uno de otro) en compuesto III en las condiciones de reacción indicadas.

- En los productos finales o intermediarios obtenidos según el procedimiento de este invento pueden efectuarse otras transformaciones, corrientes por lo general en la química de los esteroides. Así, por ejemplo, los grupos aciloxi posiblemente existentes pueden saponificarse y los grupos hidroxilo convertirse en grupos aciloxi u oxidarse para
15. formar grupos ceto. Además, pueden introducirse enlaces dobles, sobre todo en posición 1,2, por todos los procedimientos de deshidrogenación química y microbiológica usuales.
 - 20.

Por el procedimiento de este invento pueden prepararse, por ejemplo, los compuestos siguientes:

25. - el diacetato de 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estra-tetraen-3,17alfa-diol-11-ona,
- el diacetato de 17beta-metil-18-nor-3,5,12-androstatrien-3,17alfa-diol-11-ona,
30. - el acetato de 17beta-metil-18-nor-4,12-androstadien-17alfa-ol-3,11-diona,



- el acetato de 9alfa-fluoro-17beta-metil-18-nor-4,12-androstadien-17alfa-ol-3,11-diona,
 - el acetato de 9alfa-fluoro-17beta-metil-18-nor-1,4,12-androstatrien-17alfa-ol-3,11-diona,
- 5.
- el acetato de 17beta-metil-18-nor-1,4,12-androstatrien-17alfa-ol-3,11-diona
- 10.
- así como los correspondientes compuestos que poseen adicionalmente en posición 12 un grupo acilo, de preferencia un grupo acetilo.
- 15.
- Materiales de partida fácilmente asequibles para el procedimiento de este invento son por ejemplo, la adrenosterona y la 1-dehidro-adrenosterona. La 1-metil-11-oxo-estrona, así como los correspondientes 3-acilatos, pueden prepararse a partir de la 1-dehidro-adrenosterona por la conocida transposición dienona-fenol.
- 20.
- El nuevo procedimiento permite la preparación de nuevos compuestos de interés farmacológico. Los nuevos esteroides de la serie estránica poseen todavía una actividad estrógena muy escasa, que es aún inferior incluso a la de los correspondientes derivados de 1-metil-11-oxo-estrona. Sin embargo, influyen intensamente, tanto en aplicación oral como en aplicación parenteral, en el nivel de los lípidos en la
- 25.
- sangre. En un ensayo de prueba en el polluelo disminuye por ejemplo el contenido de todos los lípidos insaponificables en el suero. Esta reducción del nivel de lípidos afecta no solamente a toda la colesteroína del suero, sino también a los triglicéridos del suero. Además, por medio de estos esteroides se impide la formación de las alteraciones ateromatosas
- 30.



273302

producibles experimentalmente en el polluelo y visibles macroscópicamente. Los compuestos de la serie estrónica preparados según el procedimiento de este invento son por lo tanto aptos para combatir la arteriosclerosis.

5. Los nuevos esteroides de la serie testosterónica presentan acción anabólica muy buena, al par de una actividad andrógena escasa, y poseen además buena acción antihormónica.

10. Los compuestos obtenibles según el procedimiento de este invento pueden elaborarse en todas las formas de preparación farmacéuticas procediendo según los métodos corrientes. De ellos se pueden preparar las unidades de dosificación usuales, como por ejemplo píldoras, pastillas, grageas, emulsiones, soluciones o soluciones inyectables, cada una de las cuales contiene en general, según el campo de indicación, de 1 a 200 mg de sustancia activa.

E J E M P L O 1

20. a) 50 g de 1-dehidro-adrenosterona se disuelven en 2 litros de anhídrido acético y se tratan con 30 g de ácido perclórico. Se deja en reposo la mezcla reaccional durante 7 horas, a temperatura ambiente, se la vierte luego en 15 litros de agua, se agita durante 15 minutos energicamente y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se exonera de ácido por medio de hidróxido sódico al 5%, enfriado con hielo, y a continuación se lava con agua hasta neutralidad. Se evapora el cloroformo y el residuo se disuelve varias veces en metanol para eliminar el anhídrido acético restante; la mezcla del metanol y del acetato de metilo entonces formado se separa por
- 25.
- 30.



273902

- destilación bajo presión reducida. El producto bruto así obtenido se recoge en éter, con lo que cristaliza la cantidad principal del diacetato de 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10)-12-estratetraen-3,17alfa-diol-11-ona.
5. Los cristales, todavía pardos, se filtran en cloroformo sobre una cantidad 20 veces mayor de Florisil y se re-cristalizan del éter o de la acetona. Punto de fusión, 299°, $(\alpha)_D^{27}$: - 49° (cloroformo), λ_{\max} 244 milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 601 (etanol).
10. Del análisis resulta que existen en la molécula 2 grupos acetilo.
- b) 2 g de diacetato de 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17alfa-diol-11-ona se disuelven en 255 cc de metanol, se tratan con 1,2 g de acetato potásico y se calientan en reflujo durante 6 horas hasta ebullición.
15. Luego se concentra bajo presión reducida hasta 1/3 del volumen, se vierte en 400 cc de agua y se extrae con cloroformo. El extracto se seca con sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. se reocrystaliza del éter el residuo y se obtiene así 17-acetato puro de 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17-diol-11-ona. Punto de fusión, 175-180°C, λ_{\max} 253 milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 645 (etanol), $(\alpha)_D^{25}$: - 83° (cloroformo).
20. c) La lejía feneratoriz obtenida en la cristalización del diacetato de 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17alfa-diol-11-ona se concentra hasta sequedad y se cromatografía en benceno sobre Florisil, para lo que se emplea una cantidad cinco veces mayor de Florisil que en el ejemplo 1 a). El eluato obtenido con el benceno
25. contiene el diacetato de 12-acetil-1,17beta-dimetil-18-
- 30.

278962

5



nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17-diol-11-ona,
que se recristaliza del metanol. Punto de fusión,
178-180°C, $(\alpha)_D^{24}$: -68° (cloroformo), λ_{\max} 243-244
milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 573 (etanol).

5. Del análisis resulta que existen tres grupos acetilo en la molécula. El espectro de resonancia nuclear muestra líneas en τ = 3,28; 7,65; 7,70; 7,78; 8,06 y 8,92; El espectro infrarrojo tiene bandas características en 1755 cm^{-1} (banda acetilo); 1660 cm^{-1} (grupo carbonilo conjugado); 1600 cm^{-1} (sistema aromático) y 1730 cm^{-1} .

10. El esteroide así obtenido puede convertirse por saponificación, de manera análoga a la del ejemplo 1 b), en el 17-acetato de 12-acetil-1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17alfa-diol-11-ona.

15. Por elución consecutiva de la columna con cloroformo, puede lograrse todavía otra cantidad del diacetato de 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17alfa-diol-11-ona obtenido según el ejemplo 1 a).

E J E M P L O 2.

20. 20 g de 3-acetato de 1-metil-11-oxo-estrone se disuelven en 800 cc de anhídrido acético y se tratan con 12 g de ácido perclórico. Se deja reaccionar durante 7 horas a temperatura ambiente y se acaba la mezcla reaccional como en el ejemplo 1. El producto bruto se cromatografía directamente en una cantidad 20 veces mayor de Florisil. Del eluato obtenido con benceno se logra,

30.

278962



- después de evaporar el benceno y recristalizar del metanol el residuo obtenido, el diacetato de 12-acetil-1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17alfa-diol-11-ona, de punto de fusión 178-180°C. El
5. eluato obtenido con cloroformo da, después de evaporar el cloroformo y recristalizar del éter el residuo que así se obtiene, el diacetato de 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17-diol-11-ona, de punto de fusión 299°. Ambas sustancias son idénticas
10. en todas las propiedades a las obtenidas según los ejemplos 1 a) y c).

EJEMPLO 3

15. 10 g de diacetato de 12-acetil-1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17alfa-diol-11-ona, de punto de fusión 178-180°C, se dejan en reposo, a temperatura ambiente, en 400 cc de anhídrido acético, con 4,6 cc de ácido perclórico, durante 6 horas. Después
20. del acabado de la mezcla reaccional como en el ejemplo 1 a), se cromatografía el producto de la reacción en 150 g de Florisil. Se eluye con benceno el material de partida. A continuación se eluye con cloroformo y se evapora hasta sequedad la solución así obtenida. El
25. residuo se recristaliza del éter. El diacetato obtenido de 1,17beta-dimetil-18-nor-1,3,5(10),12-estratetraen-3,17alfa-diol-11-ona, de punto de fusión 297°, es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1 a).



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, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba.

5. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



270-2

NOTA

5. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente alemana nº 49.586 del 6 de Julio de 1.961.

10. 1. Procedimiento para la preparación de octoesteroides insaturados en alfa,beta, caracterizado por el hecho de que un 13beta-metil-11,17-dicetoesteroide de la serie androstránica o estránica se trata con un anhídrido de ácido carboxílico alifático inferior con 3 a 8 átomos de carbono, que contiene 0,1 a 5% de un ácido fuerte, y el 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroide así obtenido, así como el 15. correspondiente 17beta-metil-17alfa-aciloxi-12-acilo-11-ceto-12-en-esteroide, se aislan y, eventualmente, se convierte el 12-aciloesteroide, por repetición del tratamiento con un anhídrido de ácido carboxílico acidificado, igualmente en el 17beta-metil-17alfa-aciloxi-11-ceto-12-en-esteroide.

20. 2. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que en concepto de material de partida se emplea 1-dehidro-adrenosterona, 1-metil-11-oxo-estrone o, respectivamente, su 3-acilato o su éter 3-alquílico.

27 JUL 1962



3. Procedimiento conforme a las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que en concepto de anhídrido de ácido carboxílico alifático inferior se emplea anhídrido acético con un contenido de ácido perclórico de 0,5 a 1,5%, de preferencia.
4. Procedimiento para la preparación de cetoste-roides insaturados en alfa, beta.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de diecisiete páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 de Julio de 1.962

E. MERCK Aktiengesellschaft

P.A.

JAIMÉ ISEPN MORALES

P.P.