

279403

20



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10-ALQUENIL-
-DELTA^{1,4}-3-CETO-ESTEROIDES", a favor de la firma suiza
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en BASILEA
(Suiza).

= . =

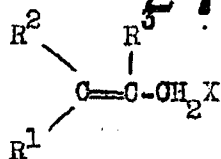
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos 10-alquenil-
-delta^{1,4}-3-ceto-esteroides y a un procedimiento para su
preparación.

- Según el procedimiento establecido por este
5. invento, los nuevos esteroides se fabrican haciendo reaccionar un 3-hidroxi-esteroide provisto de un anillo aromático A, en solución alcalinoacuosa, con un compuesto de alquenilo de la fórmula I

279403

20 JUN 1954



I

5. donde R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno o alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, etc., y X es un anión de un ácido fuerte orgánico o inorgánico,
10. y aislando de la mezcla reaccional un 1-alquenil-delta^{1,4}-oeto-esteroide.
- Los ejemplos de compuestos alquenilo de la fórmula I incluyen los haluros de alilo, tales como el bromuro de alilo, el cloruro de alilo o el yoduro de alilo; los haluros de dimetil-alilo, los haluros de alfa-, beta- y gamma-metililo y asimismo los correspondientes compuestos que tienen un grupo de ácido sulfónico en lugar del átomo de halógeno, por ejemplo el anión del ácido metansulfónico o del ácido p-toluensulfónico.
15. nico.
- Los esteroides con un grupo hidroxí en la posición 3 y un anillo aromático A que cabe utilizar como materiales de partida en el procedimiento de este invento, incluyen la estrona, el estradiol, el estriol, la equilenina, la equilina, el 17-metil-estradiol, el 17-etil-estradiol, el 17-propil-estradiol, el 17-vinil-estradiol, el 17-etinil-estradiol, el 17-hidroxiacetil-estradiol, el 3-hidroxi-17-hidroxi-acetil-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno, el 3-hidroxi-17-acetil-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno, la 11-hidroxi-estrona, el 11-hidroxi-estradiol, la
- 20.
- 25.
- 30.



11-ceto-estrone, etc.

5. Como medio reaccional alcalinoacuoso, son particularmente aptas las soluciones acuosas de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo KOH o bien NaOH acuosos, aproximadamente 0,5-n. Si es necesario, puede añadirse un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo dioxano, o un alcohol inferior miscible en agua, por ejemplo etanol, metanol, etc., al medio reaccional alcalinoacuoso, para contribuir a solubilizar los materiales de,
10. partida.

15. A fin de evitar reacciones secundarias indeseables, la reacción se efectúa a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada, de conveniencia en el orden de unos 20° a unos 50°C. Si se desea, se añade a la mezcla reaccional un catalizador que contenga iones de cobre o de plata, por ejemplo polvo de cobre o una sal argéntica tal como el nitrato de plata, el carbonato de plata, etc.

20. La reacción del agente alquenilante de la fórmula I con un 3-hidroxí-esteroide provisto de un anillo aromático A produce una mezcla de diversos esteroides alquenilados, de la que puede aislarse el 10-alquenil-3-ceto-delta^{1,4}-esteroide deseado por métodos conocidos, por ejemplo mediante cromatografía. Además de los
25. 10-alquenil-esteroides mencionados, resultan también productos con otro grupo C-alquenilo ligado al anillo A y productos con dos grupos alquenilo en el mismo átomo de carbono, ya sea en posición 2, ya sea, probablemente, en posición 4, y también productos con grupos 3-hidroxí alquenilados (éteres 3-alquenílicos).
30. Por el uso de la

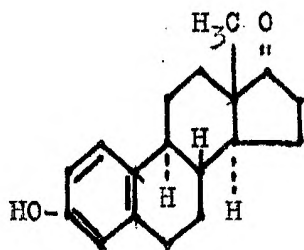


72403 2005
estrona como esteroide de partida y de bromuro de alilo co
mo agente alquenilante, se hallan en la mezcla reaccional
los esteroides III, IV, Va, Vb y VI del esquema reaccional
que sigue.



273403

5.

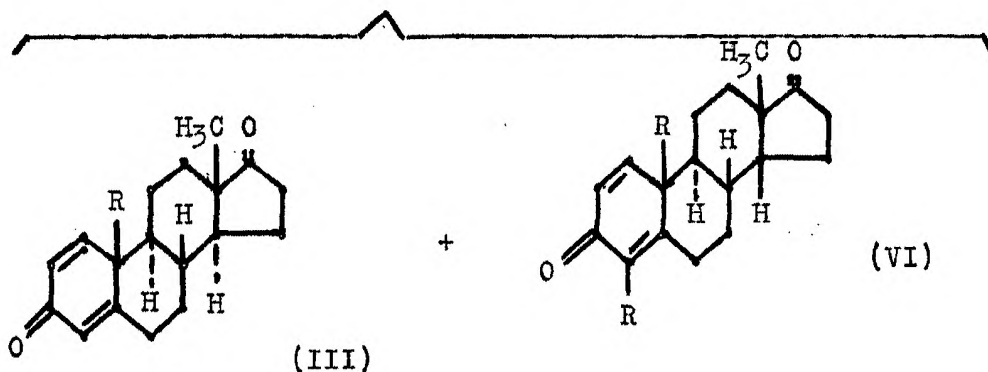


estrona

(II)



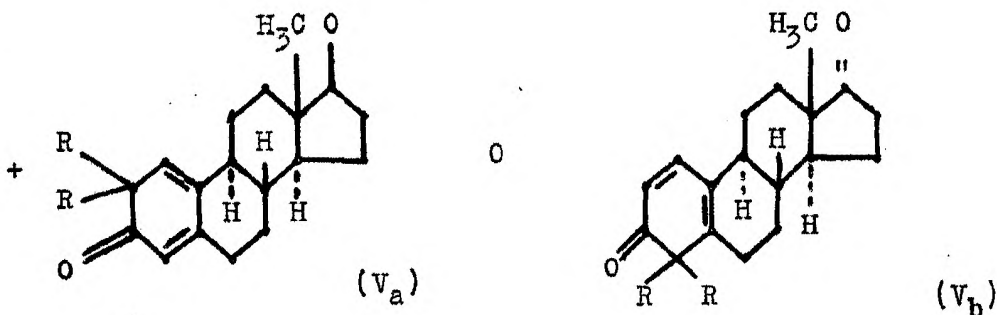
10.



(III)

(VI)

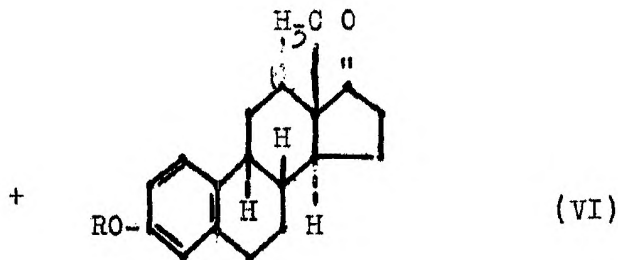
15.



(Va)

(Vb)

25.



(VI)

En este esquema, R representa alilo.

20 JUN 1954



279403

Los compuestos III y VI contienen una estructura para-dienónica, y los compuestos Va y Vb contienen una estructura orto-dienónica. En los compuestos VI, la característica aromática del anillo A se mantiene invariable.

5. De los productos diénicos III-V_b, que son los compuestos con anillos no-aromáticos A, la para-dienona de la fórmula III es el componente principal. En consecuencia, puede verse que el procedimiento de este invento consiste en un método para preparar esteroides no-aromáticos a partir de 3-hidroxi-esteroides provistos de anillos aromáticos A, por la introducción de un grupo alqueno en la posición 10, con formación simultánea de un grupo dienónico-(3) en el anillo A.
- 10.

15. Los nuevos 10-alquenoil-delta^{1,4}-3-ceto-esteroides preparados por el procedimiento de este invento tienen propiedades de utilidad terapéutica; por ejemplo, son útiles como andrógenos y agentes anabólicos. Pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas en mezcla con materiales de vehículo inertes, farmacéuticamente aceptables, orgánicos o inorgánicos, por ejemplo agua, alcohol, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polietilenglicol, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener también forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas; o forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. De preferencia están esterilizadas y pueden contener coadyuvantes, tales como antioxidantes, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para modificar la presión osmótica, amortiguadores, etc. También
- 20.
- 25.
- 30.

20 Ju



279403

pueden contener otros materiales de actividad terapéutica.

- Los productos de este invento pueden usarse también como intermediarios para la preparación de otros compuestos de actividad fisiológica, por ejemplo para
5. formar otros esteroides, empleando métodos ya de sí conocidos por los expertos de la especialidad de los esteroides.

E J E M P L O 1.

10. 2 g de estrona finamente pulverizada ($7,4 \times 10^{-3}$ moles) se añaden a 30,0 cc de hidróxido potásico acuoso 0,5-n y se agitan bien durante una hora a 40° . Luego se añade un vestigio de polvo de cobre y se instilan 1,3 cc de bromuro de alilo ($15,0 \times 10^{-3}$ moles) agitando, en el
15. curso de una hora. A continuación se agregan 3 cc de solución 5-n de hidróxido potásico y se prosigue la agitación durante 30 minutos para convertir en la sal potásica cantidades adicionales de la estrona. Seguidamente se añade gota a gota, durante una hora, más bromuro
20. de alilo. Se prosigue de nuevo la adición de álcali y de bromuro de alilo, de la misma manera anterior. Luego se agita la mezcla reaccional durante la noche a temperatura ambiente. El sistema permanece no-homogéneo.
25. Se recoge en cloroformo la mezcla reaccional y se extrae con cloroformo la fase acuosa. Los extractos clorofórmicos combinados se filtran, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran en un evaporador giratorio, a temperatura ambiente, con lo que queda un residuo oleoso amarillo. Este residuo se recoge en un
30. poco de cloroformo (3 cc como cantidad mínima) y se intro-

278403

20 11



duce en una columna, lavada con benceno, de 100 g de óxido de aluminio. Luego se eluye con un litro de benceno y a continuación con benceno/éter (3:1) y se recogen fracciones de 25 cc. Estas fracciones se separan por cromatografía de capa delgada sobre óxido de aluminio, con cloroformo/benceno (1:1) y pulverizando con solución al 1% de permanganato potásico y 6% de carbonato sódico, con lo que los compuestos muestran motas amarillas sobre un fondo rojo. Las fracciones 4 a 23 contienen principalmente el éter alílico de la fórmula VI (602 mg). Las fracciones 25 a 50 están vacías, mientras que las fracciones 51 a 150 contienen las dienonas. Las fracciones posteriores no contienen más para-dienonas (cromatografía de capa delgada; infrarrojos). Para recuperar la estrona que no ha reaccionado, se lava la columna con metanol y se obtiene la estrona por cristalización del producto fenólico alilado nuclearmente. Las fracciones 51 a 76 contienen 58 mg de un material cristalino amarillo, obtenido por evaporación en un evaporador giratorio. El material amarillo cristaliza de éter/pentano en prismas incoloros. Este compuesto tiene la estructura de la fórmula Va o Vb. Las fracciones 76 a 93 (86 mg) son fracciones mixtas, que contienen dos otras dienonas, una de las cuales forma el componente principal en las fracciones 96 a 110 (amarilla, 102 mg) mientras la otra lo forma en las fracciones 110 a 125 (amarilla, 40 mg). Otra cantidad se obtiene de las fracciones 125 a 150 (46 mg), en tanto que las últimas fracciones no contienen más dienonas,

30.

De las fracciones mixtas 76 a 93 cristaliza

279403

20 J



- otra cantidad de dienona (alrededor de 20 mg), que es el compuesto de la fórmula IV. Las fracciones 96 a 150 dan unos 290 mg de un material que puede obtenerse en forma incolora por ulterior cromatografía en capa delgada y que es el compuesto de la fórmula III (19-vinil-delta^{1,4}-androstadien-3,17-diona).

Características de las sustancias individuales

10. Todos los compuestos manifiestan absorción del vinilo. La ortodienona de la fórmula V_a o V_b , que se obtiene en rendimiento del 2% aproximadamente (en relación a la estrona de partida), se recristaliza varias veces de éter/pentano. Se obtienen prismas incoloros, de punto de fusión 133-134°, $\lambda_{\max}^{95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}}$; 335 milimicras ($\epsilon = 4940$), $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$; 5,79 micras (cetona de 5 anillos), 6,02 micras (carbonilo conjugado), 6,15, 6,45 micras (conjugación C = C). Este compuesto da 2,4-dialil-estrona por medio de una reordenación térmica Claisen.
15. Los compuestos manifiestan un máximo ultravioleta en el mismo lugar de la 4,4-diacetoxi-delta^{1,5(10)}-estradien-3,17-diona. Por lo tanto, es posible que ambos grupos alilo se hallen en posición 4.

- El compuesto de la fórmula IV se recristaliza de éter/pentano y metanol; punto de fusión, 149-150°; $\lambda_{\max}^{95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}}$; 248 milimicras (11203); $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 5,79 micras (cetona de 5 anillos), 6,00 micras (carbonilo conjugado), 6,15, 6,23 micras (conjugación C = C). Este material después de reordenación térmica, da la 2,4-dialil-estrona.

30. La para-dienona de la fórmula III, que se forma como componente principal, aparece homogénea en la cromatografía.



279403

- tografía de capa delgada y, después de reordenación térmica, de el mismo producto que el éster alílico de estrona
- (VI). $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}}$; 245 milimicras ($\epsilon = 13500$);
- $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 5,79 micras (cetona de 5 anillos), 6,00 micras
5. (carbonilo conjugado), 6,15, 6,22 micras (conjugación $\text{O} = \text{C}$).
(La delta^{1,4}-androstadien-3,17-diona (punto de fusión, 141-142°) muestra en comparación $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 6,01, 6,16 y 6,23 micras).
- La 19-vinil-delta^{1,4}-androstadien-3,17-dona (fórmula III) forma una mono-2,4-dinitrofenilhidrazona (formación de hidrazona en la posición 3), de punto de fusión 130-131°; $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}}$; 386 milimicras ($\epsilon = 24300$);
- $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$; 5,79 micras (carbonilo de 5 anillos);
15. $[\alpha]_{580} = +280^\circ$, $[\alpha]_{700} = +190^\circ$; y una bis-2,4-dinitrofenilhidrazona de punto de fusión 158-159,5°.

E J E M P L O 2.

- 12,0 g ($4,45 \times 10^{-2}$ moles) de estrona pulverizada finamente se ponen en contacto con 178 cc de solución
20. 0,5-n de hidróxido potásico ($8,9 \times 10^{-2}$ moles), en un recipiente para reacción que se mantiene en baño maría a 40°C. Al cabo de unos 30 minutos, se añaden a la mezcla, con agitación intensa y en el curso de 2 horas, 7,4 cc (10,35 g = $8,5 \times 10^{-2}$ moles) de bromuro de alilo.
25. Luego se agregan de una sola vez 17,8 cc de solución 5-n de hidróxido potásico ($8,9 \times 10^{-2}$ moles), y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se añaden dos veces más 7,4 cc de bromuro de alilo y 17,8 cc de solución 5-n potásica. A la mezcla se instilan en una cuarta 7,4 cc
30. de bromuro de alilo en el curso de 2 horas y se prosigue

20 JUN



279400

- la agitación durante la noche a temperatura ambiente. Luego se extrae por dos veces el contenido del matraz, con 100 cc de benceno puro cada vez. Se satura la porción acuosa con cloruro sódico y se extrae una tercera vez con
5. 100 cc de benceno puro. Los extractos bencénicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el benceno por medio de un evaporador de vacío. Para eliminar el exceso de bromuro de alilo, se evapora el residuo, oleoso y amarillento, hasta
10. sequedad, después de la adición de 20 cc de benceno puro, y se repite esta operación dos veces más. Se obtienen así 17,5 g de un aceite casi inodoro.

El producto bruto obtenido (17,5 g) puede purificarse de la manera siguiente:

15. 1750 cc de gel silíceo (tamaño de las partículas, 0,2 a 0,5 mm) se mezclan con éter de petróleo (gama de ebullición, 40 a 45°) formando una pasta apta para ser vertida, y se introduce la pasta en un tubo para cromatografía. El producto bruto (17,5 g) se disuelve
20. en 30 cc de benceno puro y se añade a la columna de gel silíceo.

- Luego se eluye con 10 litros de éter de petróleo/éter (4:1), que se dejan correr por la columna en el curso de 35 a 40 minutos. Después de eliminar el disolvente
25. en vacío a temperatura no superior a 40°, se obtienen 9,5 g de un aceite de color amarillo limón, la mayor parte del cual cristaliza con el reposo. Se eluye la columna con 10 litros de éter de petróleo (1:1) durante unos 35 minutos y se obtienen así 4,6 g de un aceite de color
50. amarillo pardusco. Luego se eluye la columna con 6 a 7



27 14 3 20

litros de éter y se recogen fracciones de unos 500 cc cada una. Por medio de cromatografía en capa delgada, se controla la composición de las fracciones individuales. En general, la primera fracción etérea no contiene 19-

5. -vinil-delta^{1,4}-androstadien-3,17-diona. La fracción etérea siguiente (unos 4 a 5 litros) contiene 1,6 g de este compuesto con una pureza del 85% aproximadamente. Las últimas fracciones están exentas de este compuesto. El producto obtenido (1,6 g) puede someterse a una segunda
10. operación purificadora, de la manera siguiente:

400 cc de gel silíceo se mezclan con éter de petróleo formando una pasta vertible y se introduce esta en una columna de cromatografía. Luego se disuelve el compuesto (1,6 g) en 30 cc de benceno puro y se añade a la

15. columna. Se recogen las fracciones siguientes:

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------|
| | 1500 cc de éter de petróleo | |
| | 1500 cc de éter de petróleo/éter | 5% |
| | 1500 cc de éter de petróleo/éter | 10% |
| | 2000 cc de éter de petróleo/éter | 20% |
| 20. | 2000 cc de éter de petróleo/éter | 50% . |

- En estas fracciones se halla solamente una pequeña cantidad de compuestos. Luego se eluye la columna con 5 a 6 litros de éter/éter de petróleo (7:3) y se recogen fracciones de 500 cc. De la fracción 2 y las fracciones siguientes se obtienen 1,51 g de 19-vinil-delta^{1,4}-androstadien-3,17-diona, que es más pura que la eluida primeramente del cromatograma.
- 25.

- Para la purificación ulterior de este compuesto es particularmente la cromatografía de partición con polvo de polietileno "Hostalen W", empleando n-heptano/clo-rofor-
- 30.



27043

mo (4:1) como fase superior e isopropanol/agua (48:52) como fase inferior; rendimiento, 1,1 g.

E J E M P L O 3.

- 5. Según el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene 19-vinil-delta^{1,4}-androstadien-17beta-ol-3-ona a partir del estradiol, con un rendimiento del 10% aproximadamente; propiedades: absorción ultravioleta (etanol), $\lambda_{max} = 246$ milimicras ($\epsilon = 14600$); absorción infrarroja: 2,94 micras (OH), 6,05 micras (carbonilo conjugado); 6,21 micras (enlace doble conjugado); 6,25 micras (sistema diénico), 3,30 micras, 10,13 micras y 10,96 micras (vinilo); punto de fusión de la 2,4-dinitrofenil-hidrazona, 132-133°C.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 4.

- Según el procedimiento del ejemplo 2 se convierte 17alfa-metil-estradiol, con un 10% de rendimiento, en 17alfa-metil-19-vinil-delta^{1,4}-androstadien-17beta-ol-3-ona; propiedades: absorción ultravioleta (etanol) $\lambda_{max} = 248$ milimicras ($\epsilon = 13500$); absorción infrarroja: 2,94 micras (OH), 6,05 micras (carbonilo conjugado), 6,19 micras (enlace doble conjugado), 6,25 micras (sistema diénico), 10,14 micras y 11,00 micras (vinilo).
- 20.
- 25.

E J E M P L O 5.

- Según el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene 19-vinil-delta^{1,4}-androstadien-3-on-16alfa,17beta-diol en forma de material amorfo, a partir del estriol.
- 30. Absorción ultravioleta (etanol) $\lambda_{max} = 249$ milimicras



270413

20

($\xi = 11700$); absorción infrarroja: 2,93 micras (OH), 6,03 micras (carbonilo conjugado), 6,22 micras (sistema diénico), 10,10 micras y 11,00 micras (vinilo).

5. EJEMPLO 6.

Según el procedimiento del Ejemplo 2, se obtiene 17alfa-etinil-19-vinil-delta^{1,4}-androstadien-3-on-17beta-ol- a partir del 17alfa-etinil-estradiol. Punto de fusión = 176-178°C. Absorción ultravioleta (etanol)

10. λ_{max} : 247 milimicras ($\xi = 14000$); absorción infrarroja: 2,92 micras (OH), 3,05 micras ($\equiv CH$), 6,04 micras (carbonilo conjugado), 6,20 micras (enlace doble conjugado), 6,27 micras (sistema diénico), 5,40 micras, 10,08 micras y 10,33 micras (vinilo).

15.

EJEMPLO 7.

Según el procedimiento del Ejemplo 2, se obtiene 17alfa,19-divinil-delta^{1,4}-androstadien-3-on-17beta-ol a partir de 17alfa-vinil-estradiol. Absorción ultravioleta (etanol)

20. λ_{max} : 247 milimicras ($\xi = 12900$). Absorción infrarroja: 2,93 micras (OH), 6,04 micras (carbonilo conjugado), 6,20 micras (enlace doble conjugado), 6,25 micras (sistema diénico), 10,11 micras, 11,00 micras (vinilo).



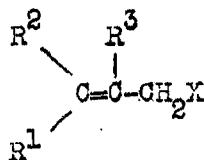
279403

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 8610/61, depositada el 21 de Julio de 1.961,

- 1. Un procedimiento para la preparación de 10-alquenil-delta^{1,4}-3-ceto-esteroides, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar un 3-hidroxi-esteroide provisto de un anillo aromático A, en solución alcalinoacuosa, con un compuesto de alquenilo de la fórmula

10.



15.

donde R¹, R² y R³ representan cada uno hidrógeno o alquilo inferior, y X es un anión de un ácido fuerte,

20.

y el aislar de la mezcla reaccional un 10-alquenil-delta^{1,4}-3-ceto-esteroide.

2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el 3-hidroxi-esteroide provisto de anillo aromático A es la estrona o el estradio.

25.

3. Un procedimiento conforme a lo definido

27-4-3 20 JUL



en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que R^1 , R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno, mientras X es halógeno.

4. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza a temperatura inferior a unos 50°C.
5. Un procedimiento para la preparación de 10-alquenil-delta^{1,4}-3-ceto-esteroides.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de dieciseis hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Julio de 1.962.

D. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P.P.

