



285014

285014

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

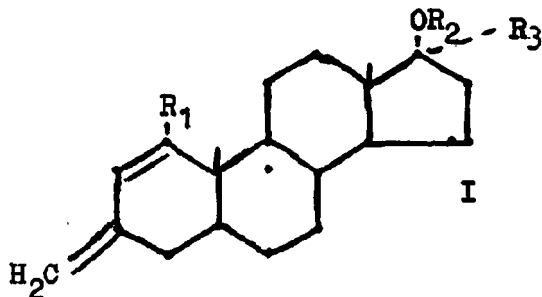
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-METILEN-ESTEROIDES", a favor de la firma alemana E. MERCK A.G., domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a la preparación de nuevos 3-metilen-esteroides de la fórmula general I

5.



en la que

10.

R₁ significa hidrógeno o metilo,

R₂ significa hidrógeno o el grupo R₄CO-,



285014

9F

R₃ significa hidrógeno, metilo o etilo, y
 R₄ significa un radical hidrocarburo alifático,
 cicloalifático, olefínico, aromático
 o aralifático con 1 a 12 átomos de car-
 bono.

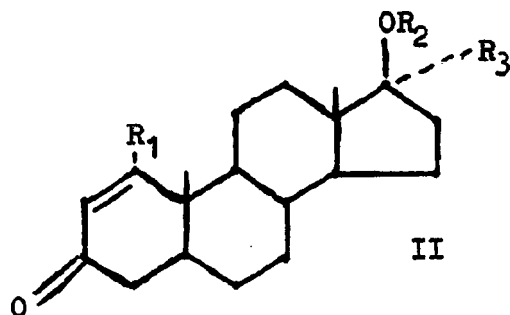
5.

Los compuestos de la fórmula I son de alta eficacia
 anabólica con un índice especialmente favorable de acción
 anabólica a andrógena.

10.

Según la invención, pueden prepararse los compues-
 tos de la fórmula I, al reaccionar en presencia de un
 disolvente, un 3-ceto-esteroide basado en la fórmula II

15.



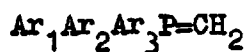
20.

en la que

R₁, R₂ y R₃ tienen la significación arriba in-
 dicada,

bajo las condiciones de una reacción Wittig con un tria-
 rilfosfinmetileno de la fórmula

25.



en la que

30.

Ar₁, Ar₂ y Ar₃ significan fenilo o radicales



de fenilo sustituidos, iguales o diferentes.

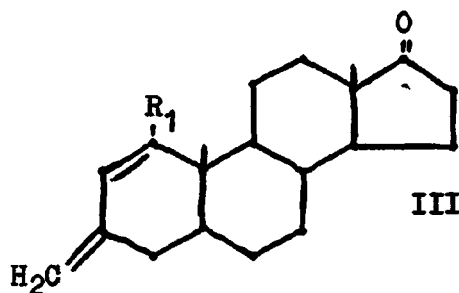
- Como disolvente para la reacción Wittig se utilizan, preferentemente éteres, como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano o mezcla de los mismos, que
5. asimismo pueden disolverse mediante otro disolvente inerte. La reacción ya se logra a temperatura ambiente. Sin embargo la reacción se acelera adecuadamente por calentado. En presencia de disolventes de bajo punto de ebullición, por ejemplo dietiléter, se puede aumentar la temperatura de reacción sobre la temperatura de ebullición del
10. disolvente a presión normal, al utilizar recipientes de presión. También se puede iniciar la reacción en un disolvente de bajo punto de ebullición, y más adelante sustituirse este por otro de punto de ebullición más elevado. Los
15. productos de reacción pueden aislarse en forma de por sí conocida, mediante extracción cromatografía y/o cristalización en la mezcla de reacción.

- Como sustituyentes en el anillo de fenilo del triarilfosfinmetileno utilizado pueden entrar en consideración
20. preferentemente en grupos alquilo o grupos dialquilamino. Los triarilfosfinmetilenos se preparan en forma de por sí conocida, por reacción de una sal de triarilfosfonio, por ejemplo un haluro de triarilfosfonio, con un compuesto alcalino orgánico, por ejemplo con n-butil-litio o
25. fenilato de litio (véase G. Wittig y U. Schöllkopf, "Chemische Berichte, Tomo 87, página 1318 (1954)).

Los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con la invención, pueden también prepararse por tratamiento de un 17-ceto-esteroide basado en la fórmula III



5.



285014

en la que

10.

R_1 tiene la significación indicada en la fórmula I

con un reactivo órgano-metálico de la fórmula

15.



en la que

R_3 significa metilo o etilo

Y significa un átomo de litio o el grupo $-M_gX$
y

20.

X significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

La reacción con un compuesto órgano-metálico de la fórmula R_3Y se realiza bajo las condiciones de una reacción Grignard o bien bajo las condiciones usuales de reacción de compuestos carbonilo con compuestos órgano-metálicos. Se trabaja ventajosamente en éter, tetrahydrofurano o dioxano, y también eventualmente en benceno, toluol, etc., o en mezclas de los disolventes anteriormente citados. También es posible trabajar en una mezcla de disolventes, por ejemplo en éter/benceno, en los que se eliminan, durante la reacción, los componentes más

30.



5. fácilmente volátiles mediante destilación. Se trabaja ventajosamente a temperatura ambiente hasta que se inicia la reacción, bajo refrigeración en casos aislados, y seguidamente se produce la reacción hasta su final por calentado o a reflujo hirviendo. Es útil trabajar con un gas inerte, como nitrógeno, en especial para la reacción con compuestos orgánicos alcalinometálicos.

10. Son adecuados para la reacción, compuestos organometálicos, por ejemplo metil-litio, bromuro metil-magnésico, yoduro metil-magnésico, etil-litio, bromuro etil-magnésico, yoduro etil-magnésico.

15. El tratamiento se realiza en forma usual por descomposición de la mezcla de reacción con ácidos, por ejemplo ácido clorhídrico, soluciones salinas, por ejemplo solución de cloruro amónico, o bien agua. Los productos de reacción se pueden aislar por extracción, cromatografía y/o cristalización de la mezcla de reacción. Debe evitarse un tratamiento más largo con ácidos fuertes, ya que podría afectarse el grupo de alcohol terciario en posición 17-beta.

20. Además es posible esterificar, de acuerdo con la invención, los productos finales de la fórmula I, en la que R_2 significa hidrógeno, por tratamiento con ácidos orgánicos o sus derivados apropiados para la esterificación.

25. Puede utilizarse para la esterificación, por ejemplo los haluros o anhídridos de los ácidos carboxílicos siguientes, o bien estos mismos ácidos carboxílicos:

30. Acido fórmico,



285014

- ácido acético,
- ácido propiónico,
- ácido butírico,
- ácido isobutírico,
- 5. ácido valeriánico,
- ácido trimetilacético,
- ácido ciclopentilpropiónico,
- ácido ciclohexilpropiónico,
- ácido fenilpropiónico,
- 10. ácido ciclopentilacético,
- ácido ciclohexilacético,
- ácido fenilacético,
- ácido caprónico,
- ácido enántico,
- 15. ácido caprílico,
- ácido undecilénico,
- ácido benzoico y
- ácido hexahidrobenzoico.

20. Según el procedimiento de acuerdo con la invención pueden obtenerse, por ejemplo los productos finales siguientes:

- 3-metilen-1-androsten-17beta-ol,
- 3-metilen-1-metil-1-androsten-17beta-ol,
- 3-metilen-17alfa-metil-1-androsten-17beta-ol,
- 25. 3-metilen-17alfa-etil-1-androsten-17beta-ol,
- 3-metilen-1,17alfa-dimetil-1-androsten-17beta-ol,
- 3-metilen-1-metil-17alfa-etil-1-androsten-17beta-ol,
- así como los
- formiatos,
- 30. acetatos,



285014

- propionatos,
- butiratos,
- isobutiratos,
- valerianatos,
- 5. capronatos,
- enantatos,
- caprilatos,
- undecilenatos,
- benzoatos,
- 10. hexahidrobenczoatos,
- ciclopentilacetatos,
- ciclohexilacetatos, y
- fenilacetatos,
- ciclopentilpropionatos,
- 15. ciclohexilpropionatos, y
- fenilpropionatos de estos compuestos.

20. Los compuestos requeridos, como material de partida, de la fórmula II, si es que poseen un grupo metilo en posición 1, pueden prepararse según el procedimiento descrito en las patentes alemanas 1.023.764 y 1.117.113. Los compuestos no metilados en posición 1 de la fórmula II se preparan en forma conocida de los esteroides saturados en posición 1,2, mediante bromación y subsiguientes deshidrobromación.

25. Los compuestos de partida de la fórmula III son conocidos en parte. Las sustancias son accesibles a partir de los 3,17-diceto-esteroides correspondientes por reacción Wittig parcial o a partir de los 3-metilen-17beta-hidroxi-esteroides por oxidación en la posición 17, por ejemplo con ácido crómico/piridina.

30. Los nuevos compuestos obtenidos según la invención



285014

pueden constituirse en mezcla con portadores usuales de medicamentos en la medicina humana o de veterinaria.

5. Es sorprendente, que los 3-metilen-esteroides insaturados en la posición 1,2, de la fórmula I posean una acción anabólica característica en relación igualmente favorable de acción anabólica a andrógena. Los 3-metilen-esteroides, correspondientes que están insaturados solo en la posición 4,5 o están saturados en la posición 1,2 y en la posición 4,5, poseen solamente una escasa actividad anabólica. Los 3-dehidro-3metil-esteroides y 3,5-bis-dehidro-3-metil-esteroides correspondientes son de acción anabólica igualmente débil.

10. En concepto de excipientes para las preparaciones farmacéuticas de los nuevos compuestos de la fórmula I están indicadas las materias orgánicas o inorgánicas aptas para aplicación parentérica o entérica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo el agua, los aceites vegetales, los polietilenoglicoles, las gelatinas, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, las vaselinas, la colessterina, etc. Para aplicación parentérica sirven en particular las soluciones, de preferencia las soluciones oleosas o acuosas, así como las suspensiones o las emulsiones. Para la aplicación entérica pueden emplearse pastillas o grageas, que eventualmente están esterilizadas o tratadas con materias auxiliares, como agentes de conservación, agentes de estabilización, humectantes o sales para modificar la presión osmótica o con sustancias amortiguadoras. Los compuestos preparados de acuerdo con la invención pueden utilizarse en la medicina humana en una dosificación de 1 a 100 mg., preferentemente en dosis aisladas de 1 a 10 mg.

15.

20.

25.

30.

285014

285014



EJEMPLO 1.

5. A una suspensión de 97 gramos de bromuro de metil-trifenilfosfonio en 1,35 litros de éter absoluto se ceden, bajo peso de nitrógeno y refrigeración, 232 cc de una solución de n-butyl-litio, 1,055 n en dietiléter. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, y se adiciona luego en el término de 15 minutos una solución de 15,9 g de 1-androsten-3-on-17beta-ol en 1,4 litros de tetrahidrofurano. Se-
10. seguidamente se agita la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente, se deja en reposo durante la noche, y a continuación se reemplaza el éter por tetrahidrofurano, y se hierve a reflujo durante 6 horas. Se deja enfriar, se vierte en 7,5 litros de agua, se extrae tres veces con
15. 3 litros cada vez de éter, los extractos reunidos se lavan 3 veces con 1,5 litros cada vez de agua, se seca con sulfato sódico y se destila el éter. El producto bruto se cromatogra-
20. fía en éter de petróleo/éter 1:1 sobre 450 g de óxido de aluminio básico, exento de aire, con lo que se eluyen 14,4 g de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol; Punto de fusión 100 - 102° C (éter de petróleo); $(\alpha)_D^{24} + 31^{\circ}$ (cloroformo); $\lambda_{\max} 234,5 \mu$, $E_1^{1\%} 728$, hombros a 228 y 243 μ (etanol).

EJEMPLO 2.

- a) Se introducen bajo atmósfera de nitrógeno, 34,9 g de trióxido de cromo a 10° C en 356 cc de piridina absoluta.
25. Luego se añade gota a gota y a 8° C una solución de 15,8 g de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol en 85 cc de piridina. La mezcla de reacción se agita bajo refrigeración durante 3 horas, se deja a temperatura ambiente durante la noche y se

285026



30314

acaba con éter de petróleo y agua en forma usual. El 3-metilen-1-androsten-17-ona funde a 97 - 99° C (metanol); (alfa)_D²⁵ + 126° (cloroformo); λ_{max} 234,5 mp, E₁^{1 %}_{cm} 794, hombros a 228 y 244 mp (etanol).

5. b) 6,3 g de 3-metilen-1-androsten-17-ona se disuelven en 380 cc de éter absoluto y se tratan en el término de 20 minutos, bajo refrigeración y en una atmósfera de nitrógeno con una solución de 2,44 g de metil-litio en 270 cc de éter absoluto. La mezcla de reacción se agita seguidamente
10. durante 4 horas a temperatura ambiente, se vierte luego en 1 litro de agua helada y se extrae tres veces con 500 cc cada vez de éter. Los extractos reunidos se lavan tres veces con 300 cc cada vez de agua, se secan con sulfato sódico y se concentran hasta cesecado. El producto bruto se disuelve
15. en éter de petróleo/éter 4:3 y se cromatografía en 180 g de óxido de aluminio básico, enriquecido con nitrógeno. En primer lugar se eluyen 1,53 g del material de partida, y seguidamente con éter de petróleo/éter 1:1 4,18 g de 3-metilen-17alfa-metil-1-androsten-17beta-ol; punto de fusión 108 - 110° C
20. (acetona); (alfa)_D²³ + 10° (cloroformo); λ_{max} 235 mp, E₁^{1 %}_{cm} 723, hombros a 228 y 245 mp (etanol).

E J E M P L O 3.

- a) Se prepara en forma análoga al ejemplo 2 a) del 1-metil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol, el 3-metilen-1-metil-1-androsten-17-ona, que se transforma análogamente al
25. ejemplo 2 b) en el 1,17alfa-dimetil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol.
- b) Una suspensión de 3,51 g de virutas de magnesio en 40 cc de éter absoluto se tratan bajo agitación en el término de 15 minutos con una mezcla de 7,53 g de yoduro de metilo y



36 cc de éter absoluto. Se hierve durante una hora a reflujo luego se añade gota a gota una solución de 4,2 g de 1-metil-3-metilen-1-androsten-17-ona en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y se hierve de nuevo durante 2 horas. Seguidamente se deja enfriar, se vierte en 500 cc de solución de cloruro amónico acuoso al 2% y se trata con éter y agua en forma usual. El 1,17alfa-dimetil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol originado se purifica por cromatografía, sobre óxido aluminico básico exento de aire.

Se obtienen los mismos resultados, si en lugar de utilizar yoduro de metilo, se utiliza bromuro o cloruro de metilo.

EJEMPLO 4.

Se disuelven 1,2 g de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol en 3,5 cc de piridina y 5 cc de benceno absoluto y se trata en forma de gotas con una solución de 1,2 g de cloruro del ácido beta-ciclohexilpropiónico en 8 cc de benceno. Se deja durante la noche a temperatura ambiente y se trata con éter de petróleo y agua, en forma usual. El 17-(beta-ciclohexil)-propionato de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol se purifica por cromatografía en 50 g de óxido aluminico neutro, a cuyo efecto se eluye con éter de petróleo/éter 2:1.

λ_{\max} 235 mp, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 695, hombros a 228 y 244 mp (etanol).

EJEMPLO 5.

A una suspensión de 35,8 g de bromuro de metil-trifenilfosfonio en 510 cc de éter absoluto se ceden en una atmósfera de nitrógeno y bajo refrigeración 92 cc de solución de n-butil-litio 0,99 n en éter. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se comprimen 420 cc de la so-

285014 FEB 1954



- lución de trifenilfosfinmetileno originado mediante un tubo de cristal en una solución de 10 g de acetato de 1-androsten-3-on-17beta-ol en 750 cc de tetrahidrofurano absoluto, para lo cual se precisa una hora. Luego se prosigue como en el ejemplo 1. El producto bruto se cromatografía en éter de petróleo/éter 1:1 sobre 300 g de óxido aluminico neutro. Con ello se eluye en primer lugar el 17-acetato de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol; punto de fusión 84 - 86° C (éter de petróleo); $(\alpha)_D^{24} + 35^\circ$ (cloroformo); λ_{\max} 235 μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 703, hombros a 228 y 243 μ (etanol). Seguidamente se eluye el 3-metilen-1-androsten-17-beta-ol, punto de fusión 100°C.

19. Análogamente se transforma el 17-acetato de 1-metil-1-androsten-3-on-17beta-ol en 1-metil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol y su 17-acetato. Ambos compuestos se separan cromatográficamente, como se ha descrito anteriormente.

20. En lugar de bromuro de metiltrifenilfosfonio puede utilizarse asimismo el bromuro de metil-tri-(p-tolil)-fosfonio o el bromuro de metil-tri-(p-dimetil-amino-fenil)-fosfonio. En el último caso, para el tratamiento del extracto de éter se lava primero con ácido clorhídrico diluido y luego con agua.

E J E M P L O 6.

25. En forma análoga al ejemplo 1 se transforma el 17alfa-metil-1-androsten-3-on-17beta-ol en el 3-metilen-17alfa-metil-1-androsten-17beta-ol. Punto de fusión 108 - 109°C (acetona); $(\alpha)_D^{23} + 10^\circ$ (cloroformo); λ_{\max} 234,5 μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 723, hombros a 228 y 244 μ (etanol).

285014



285014

EJEMPLO 7.

5. Se deja encerrado durante la noche 1 g de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol en 10 cc de piridina absoluta y 10 cc de anhídrido acético. Se trata con benceno y agua en forma usual y cristaliza en éter de petróleo, el 17-acetato de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol; punto de fusión 84-85°C; (alfa)_D²⁴ + 34° (cloroformo); λ_{\max} 234,5 m μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 715, hombros a 228 y 244 m μ (etanol).

10. En forma análoga puede prepararse el 17-propionato, el 17-enantato, el 17-ciclopentilpropionato, el 17-benzoato, el 17-fenilpropionato y el 17-undecilenato.

EJEMPLO 8.

15. 1,9 g de 3-metilen-1-androsten-17-ona se disuelven en 40 cc de tetrahidrofurano absoluto y 80 cc de éter absoluto y en el término de 15 minutos se trata en forma de gotas y a temperatura ambiente con una solución de 1,27 g de etil-litio en 85 cc de éter. Se agita durante 3 1/2 horas y luego se trata con éter y agua en forma usual. El producto bruto se cromatografía en 70 g de óxido aluminico neutro, exento de aire. Eter de petróleo/éter 2:1 eluyen primero algo de material de partida, y luego el 3-metilen-17alfa-etil-1-androsten-17beta-ol originado; λ_{\max} 235 m μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 718, hombros a 228 y 243 m μ (etanol).

20. En forma análoga se obtiene de la 3-metilen-1-metil-1-androsten-17-ona, el 3-metilen-1-metil-17alfa-etil-1-androsten-17beta-ol.

25.



E J E M P L O 9.

285014

5. Se deja encerrado durante la noche 1 g de 1-metil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol en 10 cc de piridina absoluta y 10 cc de anhídrido acético. Se trata con benceno y agua en forma usual. El 17-acetato de 1-metil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol originado cristaliza en éter de petróleo.

10. En forma análoga puede prepararse el 17-propionato, el 17-enantato, el 17-ciclopentilpropionato, el 17-benzoato, el 17-fenilpropionato y el 17-undecilenato.

Los ejemplos siguientes se refieren a las preparaciones farmacéuticas de los compuestos según la invención.

E J E M P L O 10.

15. Tabletas

Cada tableta contiene:

3-metilen-1-androsten-17beta-ol	5 mg
Lactosa	120 mg
Almidón	15 mg
20. Talco	10 mg.

E J E M P L O 11.

Tabletas

Cada tableta contiene:

25. 3-metilen-17alfa-metil-1-androsten-17beta-ol	5 mg
Lactosa	120 mg
Almidón	15 mg
Estearato magnésico	2 mg
Talco	8 mg.



285014

E J E M P L O 12.

Suspensión acuosa

Cada ampolla contiene:

	3-metilen-17alfa-metil-1-androsten-17beta-ol	10 mg
5.	Cloruro sódico	7 mg
	Carboximetilcelulosa	2 mg
	Metiléster del ácido p-hidroxibenzoico	1 mg
	Agua	1 ml.

E J E M P L O 13.

10.

Tabletas

Cada tableta contiene:

	1-metil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol	3 mg
	Lactosa	90 mg
15.	Almidón	15 mg
	Estearato magnésico	2 mg
	Talco	10 mg.

E J E M P L O 14.

20.

Tabletas

Cada tableta contiene:

	1,17alfa-dimetil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol	5 mg
	Lactosa	90 mg
	Almidón	15 mg
25.	Estearato magnésico	2 mg
	Talco	10 mg.



E J E M P L O 15.

285014

Tabletas

Cada tableta contiene:

	3-metilen-17alfa-etil-1-androsten-17beta-ol	5 mg
5.	Lactosa	90 mg
	Almidón	15 mg
	Estearato magnésico	2 mg
	Talco	10 mg.

E J E M P L O 16.

10.

Tabletas

Cada tableta contiene:

	1-metil-3-metilen-17alfa-etil-1-androsten-17beta-ol	5 mg
	Lactosa	90 mg
15.	Almidón	15 mg
	Estearato magnésico	2 mg
	Talco	10 mg.

E J E M P L O 17.

20.

Suspensión acuosa

Cada ampolla contiene:

	17-(beta-ciclohexilpropionato) de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol	10 mg
	Cloruro sódico	7 mg
	Carboximetilcelulosa	2 mg
25.	metiléster del ácido p-hidroxibenzoico	0,5 mg
	Propiléster del ácido p-hidroxibenzoico	0,3 mg
	fenol	3 mg
	agua	1 ml.



NOTA

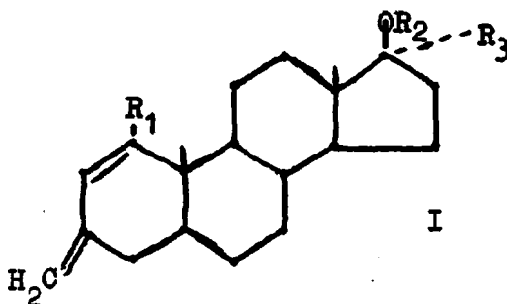
285014

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes alemanas núms. M51.763 ^{126/120} del 10 de Febrero de 1.962 y núm. M53.649 del 21 de Julio de 1.962, ^{126/120} existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de 3-metilen-esteroides, de la fórmula I

10.



15.

en la que

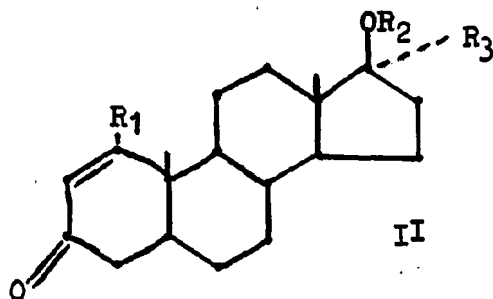
- R₁ significa hidrógeno o metilo,
- R₂ significa hidrógeno o el grupo R₄CO-,
- R₃ significa hidrógeno, metilo o etilo, y
- R₄ significa un radical de hidrocarburo alifático, cicloalifático, olefínico, aromático o aralifático con 1 a 12 átomos de carbono,

20.

caracterizado, porque se hace reaccionar un 3-ceto-esteroide de la fórmula II



5.



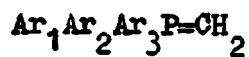
285014

en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada para la fórmula I,

10.

bajo las condiciones de una reacción de Wittig con un triarilfosfinmetileno de la fórmula



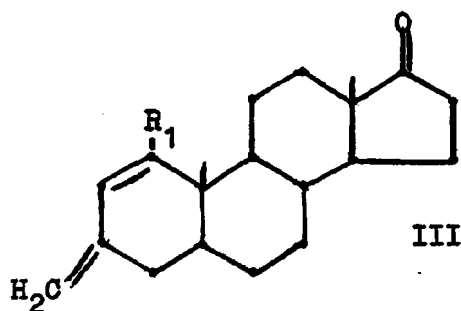
15.

en la que

Ar_1 , Ar_2 y Ar_3 significan fenilo o radicales de fenilo sustituidos iguales o diferentes,

20.

o porque se hace reaccionar un 17-ceto-esteroide de la fórmula III



25.

en la que

R_1 significa hidrógeno o metilo, con un reactivo organo-metálico de la fórmula



1963

R_3
Y

285014

en la que

R_3 significa metilo o etilo,

Y significa un átomo de litio o el grupo $-MeX$, y

5. X significa un átomo de cloro, bromo o yodo,

y porque eventualmente se esterifica un compuesto de la fórmula I, en la que R_2 significa hidrógeno, con un ácido carbónico orgánico o un derivado de uno de tales ácidos carbónicos, adecuados para una esterificación.

10. 2. Procedimiento para la preparación de 3-metilen-esteroides.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de 19 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15. Madrid, a 9 de Febrero de 1.963

E. MERCK A.G.

p. a.

JAIIE ISEPN MRRALLES
P.P.