

288343



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

288343

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

a favor de SOCIEDAD GENERAL DE FARMACIA, S.A., entidad española, domiciliada en Madrid, calle Sagasta, 13 por "PROCEDIMIENTO PARA LA DESHIDROGENACION DE ESTEROIDES".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la deshidrogenación de esteroides y, más concretamente, se refiere a la obtención de 1-dehidrottestosterona y de sus ésteres que en la posición 17 alfa contienen un radical alcoholilo, preferentemente un grupo metilo.

10. Estos compuestos tienen interés terapéutico debido al hecho de presentar una actividad anabolizante muy superior a la de la hormona masculina, en relación con el efecto masculinizante. De este modo puede aplicar-

288343

9 MAY



5. se en aquellos casos en los que se requiere una activación de la síntesis proteica sin correr el riesgo de efectos secundarios androgénicos, indeseables, Por lo tanto, presenta un interesante campo de aplicaciones en estados post-operatorios o post-infecciosos, geriatría, astenia post-partum, falta de peso y niños poco desarrollados o con retardo en el crecimiento.

10. La base del método objeto de la presente invención es puramente química, en contraste con los métodos microbiológicos empleados hasta ahora.

15. El procedimiento se funda en el fuerte potencial de oxidación reducción que presentan algunas quinonas, sobre todo cuando poseen substituyentes fuertemente electron-atrayentes, tales como halógeno, ciano, etc., y, de acuerdo con ello, en sus líneas generales consiste en el hecho de tratar un compuesto 17alfa-alcohol-testosterona con una quinona, siendo las condiciones de la deshidrogenación reguladas de manera que se introduce un doble enlace entre las posiciones 1,2 del compuesto de partida.

20. Son diversas las quinonas susceptibles de ser empleadas con buenos resultados en el procedimiento de acuerdo con la presente invención, y entre ellas se puede mencionar las benzoquinonas, naftoquinonas y antraquinonas, substituídas. A título de ejemplo se cita el empleo de la 3, 4,5, 6-tetracloro-1,2- benzoquinona, (compuesto ya descrito en la bibliografía) como agente deshidrogenante selectivo en la posición 1,2 del esqueleto

28343



esteroideo.

5. La deshidrogenación de la 17 alfa-metil-testosterona o bien de su derivado acetilado, mediante la 3,4, 5,6,-tetracloro -1,2- benzoquinona, se puede efectuar a temperatura ambiente o bien a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

10. Se puede utilizar distintos disolventes y combinaciones de ellos, entre los cuales se cita el benceno, el dioxano y el clorobenceno. En casi todos los ensayos efectuados la operación ha sido llevada a cabo a la temperatura de ebullición del disolvente y por un espacio de tiempo que puede oscilar entre las -3- y las -20- horas, aunque los mejores resultados han sido obtenidos cuando el tiempo de reflujo es de unas 8 horas.

15. A medida que la deshidrogenación tiene lugar se observa la precipitación del quinol correspondiente, dependiendo esta precipitación de la naturaleza del disolvente empleado. Como que el quinol obtenido por regla general es parcialmente soluble en el disolvente empleado, se lo elimina del producto reaccional por extracción con una solución diluida de hidróxido potásico.

20. La solución obtenida después de lavada hasta neutralidad es cromatografiada a través de alúmina neutra, eluyendo con una mezcla de éter-acetona, según se describe en el ejemplo siguiente.

25. Este último describe, a título meramente ilustrativo del alcance de la presente invención, una forma preferida de llevarla a la práctica.

288343



E J E M P L O .

5. Se disuelve 0,174 g(0,5mmol) de 17 alfa-metil-testosterona acetato en 5 ml de benceno absoluto y se añade 0, 157 g(0,6mmol) de 3, 4,5,6-tetracloro -1,2-benzoquinona. Se refluje por espacio de 8 horas.

10. Después de enfriar se elimina el benceno al vacío y la resina que se obtiene es disuelta en éter. Se lava a fondo en solución acuosa de potasa al 1% y luego con agua. Se seca con sulfato sódico anhidro. Se elimina al vacío el disolvente y la resina de color pardo que aparece, se disuelve en éter absoluto y la substancia es cromatografiada con 10 g de alúmina neutra, de actividad 1 según Brockmann.

15. Se eluye la columna sucesivamente con mezclas de éter-acetona(99:1), (98:2), (95:5).

20. En las porciones éter-acetona (99:1) aparecen unos cristales que, recristalizados en éter-éter de petróleo dan primas de punto de fusión 136-138°C, cuyo punto de fusión mixto con una muestra auténtica de 17alfa-metil-17beta-ol- Δ 1,4-androstadien-3-ona acetato, no sufre variación.

25. El espectro infrarrojo coincide exactamente con el de una muestra verdadera, presentando sus bandas características a 885, 1285, 1390,1590, 1610, 1675 cm⁻¹.

El acetato obtenido se saponifica fácilmente al calentarlo en potasa alcohólica, liberando con rendimiento cuantitativo el 17alfa-metil-17beta-ol- Δ 1,4-androstadien-3-ona de punto de fusión 163-165° C, cuyo punto de fusión

288343



163-165° C, cuyo punto de fusión mixto con una muestra verdadera no sufre descenso.

El espectro infrarrojo coincide exactamente con el de una muestra verdadera.

5. Serán independientes del objeto de la invención los detalles y características accesorias empleadas en la puesta en práctica de la misma, tales, como los aparatos e instalaciones utilizados en ella, por quedar todo comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.
- 10.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:-

15. 1. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, caracterizado esencialmente por el hecho de tratar el esteroide en cuestión con una quinona, siendo las condiciones de la deshidrogenación reguladas de manera que se introduce un doble enlace entre las posiciones 1,2 del compuesto de partida.

20. 2. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de seleccionar como esteroide de partida un compuesto 17alfa-alcohol-testosterona, con un radical alcoholilo en posición 17alfa.

288340

9 MAY 1953



3. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de emplear ortoquinonas substituídas, de fuerte potencial de oxidación-reducción.
5. 4. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado esencialmente por el hecho de emplear ortoquinonas substituídas, de fuerte potencial de oxidación-reducción.
10. 5. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado esencialmente por el hecho de emplear ortoquinonas completamente substituídas por grupos fuertemente electrón-atrayantes.
15. 6. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3 a 5, caracterizado esencialmente porque la ortoquinona empleada es la 3, 4, 5,6-tetracloro -1,2-ortobenzoquinona.
20. 7. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado esencialmente por el hecho, de que el radical alcoholilo del compuesto de partida es, esencialmente, el grupo metilo.
25. 8. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en el seno de su disolvente orgánico.
9. Procedimiento, para la deshidrogenación de

288343

12 9 MAY



esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 9, caracterizado esencialmente por el hecho de que el disolvente orgánico es seleccionado del grupo que comprende benceno, dioxano y clorobenceno.

5. 10. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 8, y 9 caracterizado esencialmente por el hecho de que el disolvente utilizado es el benceno.

10. 11. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 8 a 10 caracterizado esencialmente por el hecho de que la reacción es llevada a cabo mediante reflujo en benceno durante un periodo de tiempo que oscila entre las 3 y las 10 horas.

15. 12. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 8 a 11, caracterizado esencialmente por el hecho de que el tiempo de reflujo utilizado es de 8 horas.

20. 13. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de utilizar como compuestos de partida, esteroides que tienen esterificado el grupo hidroxilo de la posición 17.

25. 14. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 13, caracterizado esencialmente por el hecho de que el ester empleado es el acetato.

15. Procedimiento para la deshidrogenación de esteroides.

2883439



Todo ello según consta en la presente memoria
descriptiva que consta de ocho hojas foliadas escritas
a máquina por una sola cara.

Barcelona, 9 de mayo de 1963

SOCIEDAD GENERAL DE
FARMACIA, S.A.

p.a.