

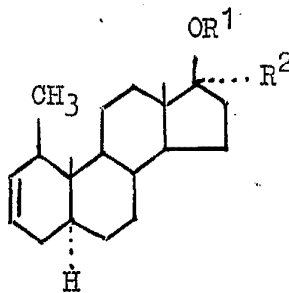


301 677

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-  
lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN  
N 65, Müllerstrasse, 170/172, (Alemania)=;  
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION  
DE 1 $\beta$ -METIL- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -ANDROSTEN-17 $\beta$ -OLES".-

... ..

EL presente invento tiene por objeto procedimientos  
para la fabricacion de 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androsten-17 $\beta$ -oles  
de la fórmula general



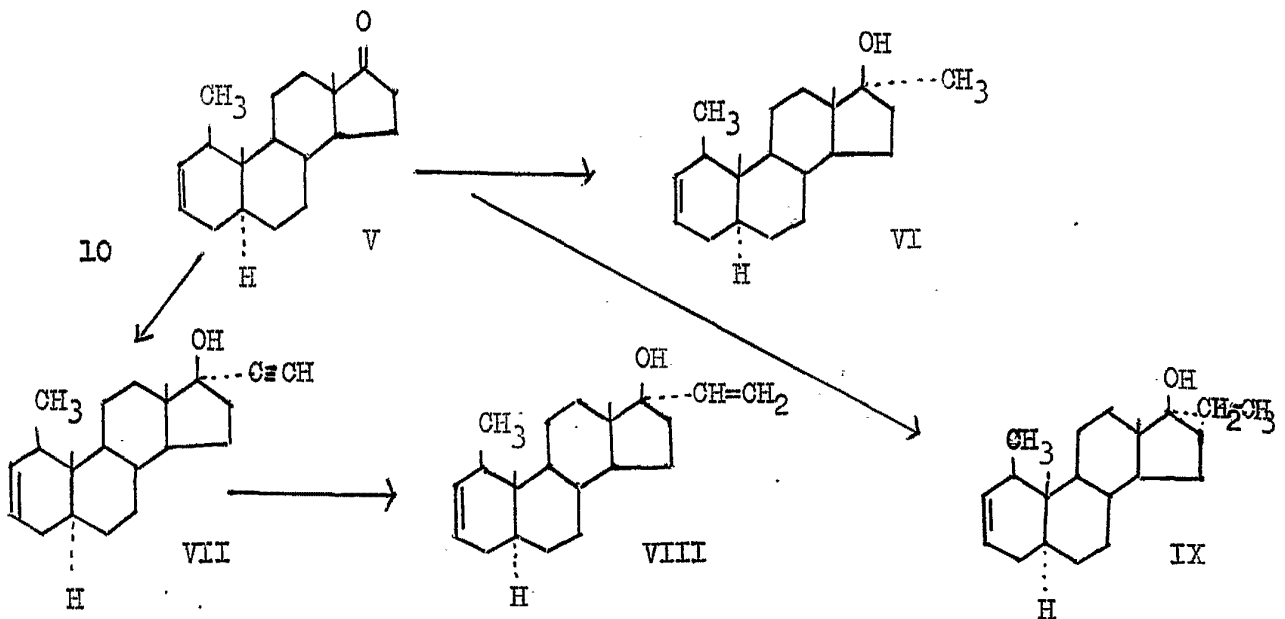
5

en la que R<sup>1</sup> significa hidrógeno o acilo y R<sup>2</sup> un alquilo in-  
ferior saturado o no saturado.

10



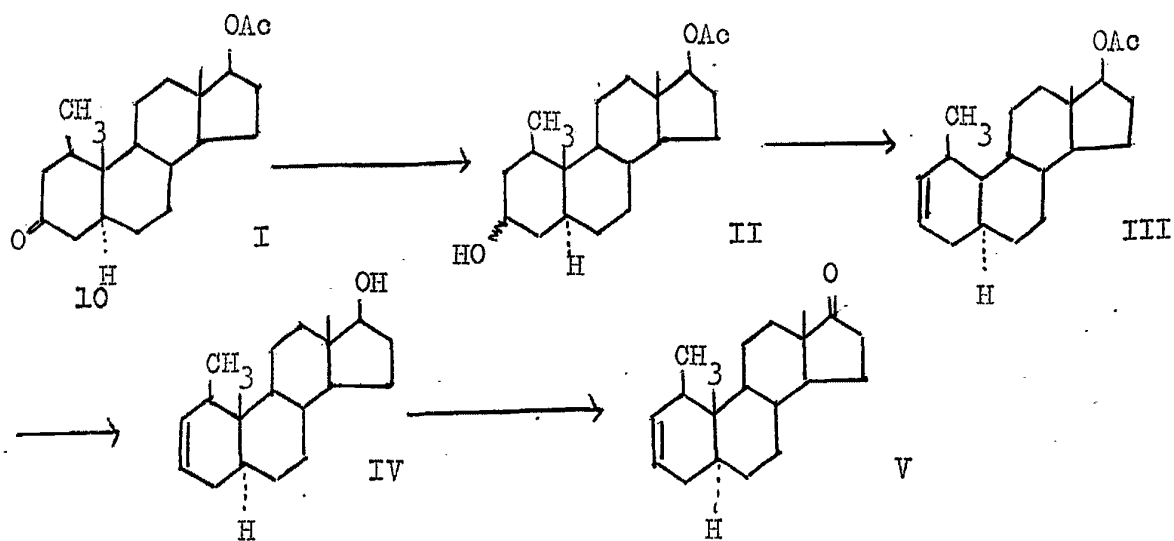
El procedimiento sugerido por el invento consiste en que en 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androst-17-ona (V) se introduce de modo en sí conocido bien por reacción Grignard un grupo alquilo 17 $\alpha$ -estable, o bien se reduce seguidamente al estado del grupo vinilo un grupo 17 $\alpha$ -etnilo introducido análogamente.



La 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androst-17-ona (V) que sirve aquí de producto de partida y que hasta ahora no ha sido descrita en la bibliografía, puede prepararse por métodos ya conocidos, para lo cual se reduce, por ejemplo, 1 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -androst-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetato (I) con hidruro borosódico al estado de la mezcla de ambos 1 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -androst-3,17 $\beta$ -diol-17-acetatos (II) 3-epímeros. Esta mezcla es tosilada sin separación previa y filtrada por óxido de aluminio neutral, y



de éste modo se forma 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androgen-17 $\beta$ -ol-17-  
acetato (III). Después de la saponificación del grupo 17-  
acetoxi se obtiene por oxidación del 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -andros-  
ten-17 $\beta$ -ol (IV) libre mediante mezcla crómica, la deseada  
1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androgen-17-ona (V):



Los nuevos compuestos a preparar conforme a la idea  
del invento son productos farmaceuticos de gran valor.

Como se vé en el siguiente cuadro, el 1 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dimetil-  
 $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androgen-17 $\beta$ -ol (VI) es un anabólico peroral de efecto  
extraordinariamente intenso sin notables complicaciones andró-  
genas. La eficacia peroral anabólica y andrógena fué determi-  
nada por métodos standard en la rata macho castrada con el  
Levator-ani-Test o bien con el Test de la vesicula seminal, re-  
ferido a la 17 $\alpha$ -metil $\Delta^4$ -androgen-17 $\beta$ -ol-3-ona como sustancia  
tipo.



Sustancia	Eficacia anabólica-andrógena		Relación anabólica:andrógena
a) $17\alpha$ -metil- $\Delta^4$ -androst- 17 $\beta$ -ol-3-ona	1	1	1
b) $17\alpha$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androst- 17 $\beta$ -ol 1)	3	1	3
c) $1\alpha$ ,17 $\alpha$ -dimetil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ - androst-17 $\beta$ -ol 2)	3	0,17	9
d) $1\beta$ ,17 $\alpha$ -dimetil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ - androst-17 $\beta$ -ol	7	0,1	70

- 10 1) Cfr. Chem. and Ind. 1961, pág. 1962; Patente USA 2.996.524  
 2) Pat. Al. .... (solicitud Sch 33.126 IVb/12o).

15 Se reconoce que d) tiene no solo frente al correspondiente compuesto 1-desmetilo b), sino incluso frente al correspondiente  $1\alpha$ -epímero c), no solo una intensificación extraordinaria imprevista de la eficacia anabólica, sino que al mismo tiempo presenta también un desplazamiento sorprendentemente favorable de la relación de actividad anabólica:andrógena.

20 El  $1\beta$ -metil- $17\alpha$ -etil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androst-17 $\beta$ -ol (VII) tiene la capacidad de inhibir la distribución de gonadotropina, ya que después de su aplicación se puede observar una acción retardadora del crecimiento del testículo y próstata.

25 Además de los efectos mencionados, los  $1\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androst-17 $\beta$ -oles sugeridos por el invento presentan, en comparación con los conocidos inhibidores de la ovulación (cfr. los compuestos II a VI del siguiente cuadro) con aplicación peroral en ratas hembra normales, una superior eficacia inhibidora de la ovulación aunque con la ventaja de que los nuevos compuestos no tienen efecto paralizador.



Con  $W_D$  50 se indica la dosis en mg/animal/día, con la que después de su aplicación durante cuatro días sucesivos cesa la ovulación en el 50% de los animales, (control por inspección de la trompa).

5	Nº	Compuesto	$W_D$	50
	I	1 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dimetil- $\Delta^2$ -andros- ten-17 $\beta$ -ol		0,3
	II	17 $\alpha$ -etinil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol		10
10	III	6-cloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 $\alpha$ - ol-3,20-dion-17-acetato		1-3
	IV	17 $\alpha$ -etinil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol-3-ona		3
	V	17 $\alpha$ -etinil- $\Delta^4$ -estren-17 $\beta$ -ol-3-on- 17-acetato		3
15	VI	17 $\alpha$ -etinil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17 $\beta$ - ol-3-ona		1-10

Ejemplo para la preparación de la sustancia de partida.

En una solución de 9,2 g 1 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -andros-ten-17 $\beta$ -ol-3-on-17-acetato (I) (se prepara con arreglo a la disertación: A. Popper TU (Berlin) 1958) en 400 ml de metanol y 19,4 ml de agua se introducen a temperatura ambiente, bajo remoción simultánea, a porciones 1,21 g de  $NaBH_4$ . Cuando se ha introducido todo el  $NaBH_4$  se sigue removiendo todavía durante 20 minutos, y la

3016723



mezcla reaccionante se vierte entonces en una solución helada de cloruro sódico. El precipitado separado se filtra, se lava a neutralidad y todavía húmedo se recoge en cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se seca y concentra por evaporación. Queda entonces un cristalizado que funde entre 115 y 121° y constituye una mezcla del compuesto 3 $\alpha$  y 3 $\beta$ -OH (II). El rendimiento es casi cuantitativo. En el cromatograma de capa delgada no se reconoce ya el compuesto de partida, o sea la 3-cetona


8,45 g de la mezcla epímera (II), 8,45 g de p-toluol-sulfocloruro y 24 ml de piridina abs. se dejan reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla reaccionante se introduce luego, agitándola, en 1 litro de solución de bicarbonato sódico. El precipitado se filtra, se disuelve en cloruro de metileno, se lava a neutralidad se seca y concentra por evaporación.

Se obtienen 12 g de 1 $\beta$ -metil-5 $\alpha$ -androstano-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -diol-3-tosilato-17-acetato del punto de fusión F: 121 a 125°C. UV:  $\epsilon_{225} = 10\ 200$  (MeOH).

El producto bruto se disuelve en benzol y se echa a través de una columna con un kg de óxido de aluminio (neutral, 1% contenido de agua). Por elución con benzol y cantidades crecientes de acetato de etilo se obtienen 6,4 g de 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androsteno-17 $\beta$ -ol-17-acetato (III), que recristalizado a partir de éter isopropílico funde a 140-140,5°C.

5 g de 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androsteno-17 $\beta$ -ol-17-acetato (III) en 68 ml de metanol se calientan con 6,8 g de carbonato potásico en 17,5 ml de agua durante 90 minutos bajo nitrógeno y al reflujo. A continuación se agregan 6,8 ml de ácido acético

3016173 JUN 1953



glacial. La mezcla reaccionante se enfría y diluye con agua. El precipitado se filtra, se lava a neutralidad y se seca. El residuo blanco se compone de  $1\beta$ -metil- $\Delta^2$ - $5\alpha$ -androstén- $17\beta$ -ol (IV), que recristalizado a partir de éter isopropílico funde a 143,5-144°.

5 El rendimiento es de 4,1 g.

5 g de  $1\beta$ -metil- $\Delta^2$ - $5\alpha$ -androstén- $17\beta$ -ol (IV) se calientan 1,5 horas hasta 125°C con 20 ml de piridina abs. y 10 ml de anhídrido de ácido enántico, luego se añaden 0,4 ml de agua, y se calienta durante 1 hora hasta 100°C. Seguidamente se separa por destilación con vapor de agua la piridina y el exceso de anhídrido de ácido enántico. El producto de la reacción se extrae con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se seca a través de sulfato sódico y se concentra por evaporación.

10

Se obtienen en forma de aceite 4,53 g de  $1\beta$ -metil- $\Delta^2$ - $5\alpha$ -androstén- $17\beta$ -ol- $17$ -enantato (IVa).

15

3,6 g de  $1\beta$ -metil- $\Delta^2$ - $5\alpha$ -androstén- $17\beta$ -ol (IV) se disuelven en 110 ml de acetona, la solución se enfría hasta 5° y en esta solución se añade a gotas, agitando al mismo tiempo, 1,25 g de óxido de cromo (VI) en 4,8 ml de ácido sulfúrico 8n. Se sigue removiendo todavía durante 2 minutos y luego se vierte la solución reaccionante en agua helada, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase de cloruro de metileno sucesivamente con solución de tiosulfato sódico y de bicarbonato sódico y agua, se la seca a través de sulfato sódico y se concentra por evaporación. Queda entonces  $1\beta$ -metil- $\Delta^2$ - $5\alpha$ -androstén- $17$ -ona (V) del punto de fusión F: 148-149°. El rendimiento es casi cuantitativo.

20

25



301677

Ejemplo 1

5 A la solución Grignard enfriada, preparada a base de 3,94 g de raspaduras de magnesio en 44 ml de éter abs. y 10,2 ml de yoduro de metilo en 28,4 ml de éter abs. se añaden a gotas 3,6 g de 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androst-17-ona (V) en 130 ml de benzol abs. y se remueve bajo nitrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. Después, enfriando por fuera con hielo, se añade con precaución solución concentrada, acuosa de cloruro amónico, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La fase etérea se 10 lava a neutralidad, se seca y concentra por evaporación. El residuo cristalino se cromatografía a través de gel silícico (10% contenido de agua). Por elución con tetracloruro de carbono y con cloruro de metileno/tetracloruro de carbono (3:1) se obtienen 2,75 g de 1 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dimetil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androst-17 $\beta$ -ol (VI) que recristalizado a partir de pentano funde a 146-147 $^{\circ}$ .

Ejemplo 2.

20 El reactivo Grignard frío a base de 936 mg de raspaduras de magnesio en 9,6 ml de tetrahidrofurano abs. y 2,92 ml de etilbromuro en 9,2 ml de tetrahidrofurano abs., se echa en 16 ml de tetrahidrofurano abs., por eloque anteriormente se ha hecho pasar acetileno durante 20 minutos. La temperatura sube así hasta 45 $^{\circ}$ , y se sigue introduciendo acetileno hasta que vuelve a bajar la temperatura. Luego se añaden a gotas 450 mg de 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androst-17-ona (V) en 9,6 ml de tetrahidrofurano abs. Duran 25 te la adición a gotas se sigue introduciendo todavía acetileno. La mezcla reaccionante es calentada entonces bajo nitrógeno y remoción simultánea, durante 21 horas en el baño de aceite a 70 $^{\circ}$ . Después de enfriarla hasta 5 $^{\circ}$  se añade despacio solución concentrada

301673 JUL



acuosa de cloruro amónico hasta que no se produzca ya ninguna reacción más. Luego se extrae con éter, la fase orgánica se lava con agua a neutralidad, se seca a través de sodio, se trata al vacío a sequedad, y el residuo se cromatografía a través de gel silícico (10% contenido de agua). Por elución con partes iguales de tetracloruro de carbono y cloruro de metileno se obtienen 260 mg de 1 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -etnil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androstén-17 $\beta$ -ol (VII).

Ejemplo 3

312 mg de 1 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -etnil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androstén-17 $\beta$ -ol (VII) preparado según el ejemplo 2 se disuelven en 50 ml de piridina, y añadiendo 60 mg de catalizador de paladio/carbón al 5% se hidrogenan hasta la absorción de 1 m/mol. Se les separa entonces del catalizador y la solución se concentra al vacío a sequedad. El residuo se compone de 160 mg de 1 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -vinilo- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androstén-17 $\beta$ -ol (VIII).

Ejemplo 4

A la solución Grignard fría, preparada a base de 3,94 g de raspaduras de magnesio en 44 ml de éter abs. y 10,2 ml de yoduro de etilo en 28,4 ml de éter abs. se añaden a gotas 3,6 g de 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androstén-17-ona (V) en 130 ml de benzol abs., y se remueve durante 6 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego enfriando desde fuera con hielo se añade solución concentrada acuosa de cloruro amónico, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La fase etérea se lava a neutralidad, se seca y concentra por evaporación. El residuo se cromatografía a través de gel silícico con tetracloruro de carbono y con cloruro de metileno/tetracloruro de carbono (3:1). Se obtienen 1,2 g de 1 $\beta$ -metil-17 $\alpha$ -etil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androstén-17 $\beta$ -ol (IX).



301677

Ejemplo 5

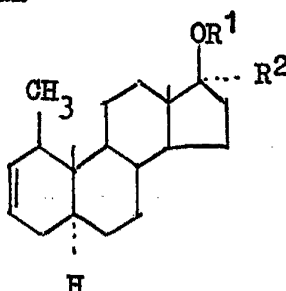
1 g del 1 $\beta$ , 17 $\alpha$  -dimetil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$  -androsten-17 $\beta$ -ol  
(VI) preparado según el ejemplo 1, 5 ml de piridina (abs) y  
5 ml de anhídrido acético se calientan 4 horas hasta 130 -  
5 140°C. Se produce una solución de color pardo oscuro que  
se deja enfriar y se introduce agitando en solución de clo-  
ruro sódico helada. El precipitado semisólido se filtra y  
con agua se lava aproximadamente a neutralidad. El precipi-  
tado se disuelve en cloruro de metileno, se lava con agua  
10 a neutralidad, se seca a través de sulfato sódico y se con-  
centra por evaporación. Después del tratamiento de la so-  
lución de acetato de etilo con carbón, y de la evaporación  
del disolvente se obtienen 850 mg de 1 $\beta$ , 17 $\alpha$  -dimetil- $\Delta^2$ -  
5 $\alpha$ -androsten-17 $\beta$ -ol-17 acetato en forma de producto semi-  
15 cristalino.

$$[\alpha]_D^{30} = -2^{\circ} \text{ (Cloroformo } C = 1,07).$$

. - . N O T A . - .

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la fabricación de 1 $\beta$ -metil- $\Delta^2$ -  
20 5 $\alpha$  -androsten-17 $\beta$ -oles caracterizado porque estableciéndose  
la fórmula general





301677

en la que  $R^1$  significa hidrógeno ó acilo y  $R^2$  un alquilo inferior saturado o no saturado en  $1\beta$ -metil- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -androstene-17-ona se introduce por modos convenientes, bien por reacción Grignard un grupo alquilo  $17\alpha$ -estable, o bien se reduce  
5 seguidamente al estado del grupo vinilo un grupo  $17\alpha$ -etino-  
lo introducido análogamente.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE  $1\beta$ -METIL- $\Delta^2$ -5 $\alpha$ -ANDROSTEN-17 $\beta$ -OLES.

Tal como se describe y reivindica en la presente  
10 Memoris Descriptiva que consta de once hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, 3 JUL. 1964

*Caro J. J. J.*