



301 987

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-  
1-DEHIDRO-ESTEROIDES", a favor de la firma alemana  
E. MERCK A.G., residente en DARMSTADT (Alemania).

= . #

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparación de  
3-metilen-1-dehidro-esteroides.

Sabido es (véase J. Am. Chem. Soc., volumen  
79, página 5029 -1957-) que al tratar de deshidratar los  
5. 3-metil-3-hidroxi-delta<sup>4</sup>-esteroides se obtiene una mezcla  
de los correspondientes 3-metilen-delta<sup>4</sup>- y 3-metil-delta<sup>3,5</sup>-  
esteroides. La obtención preparativa de los compuestos  
3-metilen-delta<sup>4</sup> es muy difícil, pues la isomerización a  
los compuestos 3-metilo endocíclicos se produce aún

301987

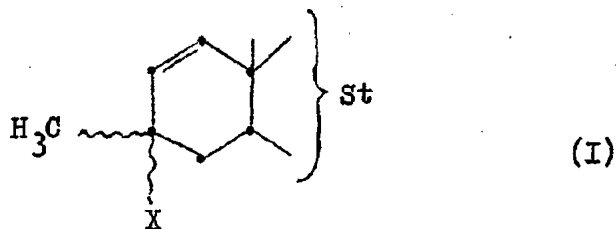


en las condiciones más suaves, por ejemplo en la descomposición con 10% de ácido acético del compuesto Grignard obtenido a partir de la correspondiente delta<sup>4</sup>-3-cetona.

5. Con sorpresa se ha descubierto que en las reacciones de eliminación, a partir de los 3-metil-3-hidroxi-delta<sup>1</sup>-esteroides, se obtienen con buenos rendimientos los correspondientes 3-metilen-1-dehidro-esteroides, sin que se produzca isomerización a los 3-metil-delta<sup>1,3</sup>-esteroides.
10. Los 3-metilen-1-dehidro-esteroides obtenidos pueden sin dificultades aislarse en estado puro.

Objeto de este invento es por consiguiente la preparación de 3-metilen-1-dehidro-esteroides, caracterizada por dissociarse de esteroides de la fórmula I

15.



20.

en la que

St significa un radical esteroides de la serie androstánica, eventualmente substituído, y

25.

X significa un grupo hidroxí, eventualmente esterí



JUL 1964

301987

ficado, un átomo de cloro o un átomo de bromo,

según métodos ya de sí conocidos, agua o un ácido de la fórmula HX.

5. Las líneas serpentinas significan que los sustituyentes  $\text{OH}_3$  y X pueden hallarse en posición alfa o beta.

Las reacciones de eliminación pueden efectuarse por todos los métodos conocidos, para formar olefinas a partir de alcoholes, ésteres o compuestos halogenados.

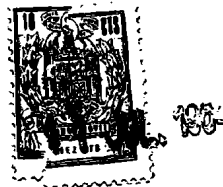
10. La disolución de agua en los  $\beta$ -alcoholes

(I, X = OH) se realiza preferentemente en presencia de catalizadores ácidos. Así, por ejemplo, puede disociarse un grupo  $\beta$ -hidroxi mediante calentamiento del esteroide de partida con ácido fórmico, ácido oxálico, ácido acético,

15. ácido clorhídrico o ácido sulfúrico diluido. Otros reactivos apropiados son, por ejemplo, el cloruro de zinc, los ácidos sulfónicos como el ácido p-toluensulfónico, el cloruro de acetilo, el ácido fosfórico siruposo, el anhídrido ftálico, los haluros de ácido como el oxiclорuro fosfórico,

20. las sales ácidas como el bisulfato sódico o potásico, El tratamiento del  $\beta$ -alcohol con cloruro de acetilo o anhídrido acético en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de zinc o de ácido sulfúrico conduce, en condiciones muy suaves, igualmente al objetivo. También es posible

25. calentar el compuesto de partida con un poco de yodo, en



301987

un disolvente apropiado, por ejemplo en alcohol amílico terciario.

- El grupo 3-hidroxi de los esteroides de partida puede hallarse también en forma esterificada. Esteres
5. apropiados para la eliminación son sobre todo los acetatos benzoatos, boratos, metilxantogenatos y p-toluensulfonatos. Estos ésteres son por lo general poco estables y se descomponen con facilidad, por lo que en su preparación prácticamente no se las aísla nunca. Los ésteres de ácido carboxílico
10. desdoblan ya con el simple calentamiento los correspondientes ácidos carboxílicos. Sin embargo, la disociación del ácido se puede catalizar también mediante adición de una base apropiada, por ejemplo de un hidróxido alcalino, sobre todo con los ésteres de ácido sulfónico.
15. La eliminación del haluro de hidrógeno de los 3-cloro- o 3-bromo-esteroides (I, X = cloro o bromo) se realiza preferentemente por influencia de una base apropiada, como el hidróxido potásico, de preferencia lejía potásica metanólica o hidróxido sódico, piridina, quinolina,
20. dimetilnilina u otra base orgánica apropiada, acetato potásico, sódico o plúmbico en ácido acético glacial, carbonato sódico, potásico o lítico. La disociación transcurre llanamente, por ejemplo mediante calentamiento con carbonato lítico/bromuro lítico en dimetilformamida.
25. En términos muy generales, la eliminación se



- 5 -

301987

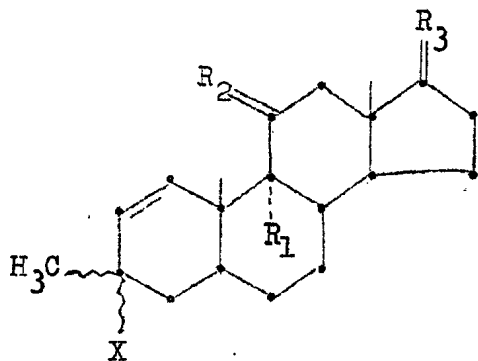
produce ya en condiciones muy suaves. En el caso de que en la molécula existan todavía otros grupos eliminables, por ejemplo un grupo 17-hidroxi terciario, eventualmente esterificado, debe actuarse, como es lógico, en condiciones

5. tales que se evite la eliminación simultánea de estos grupos.

Los materiales de partida de la fórmula I en los que X significa un grupo hidroxilo pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos delta<sup>1</sup>-3-ceto

10. por reacción con metil-litio y eventualmente esterificarse, de manera ya de sí conocida, o transformarse en sus derivados halogenados, por ejemplo mediante reacción con haluros de fósforo. Como materiales de partida son aptos, de preferencia, los compuestos de la fórmula

15.





- 6 -

39-067

donde

$R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de flúor,

$R_2$  significa dos átomos de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno en posición alfa y un grupo hidroxil en posición beta, o un átomo de oxígeno,

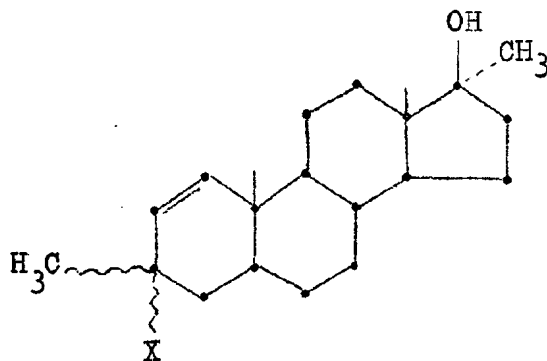
$R_3$  significa un átomo de oxígeno o el grupo  $\alpha R_4$ - $\beta OR_5$ ,

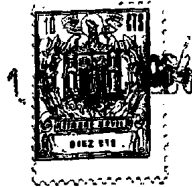
$R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno o alquino con 1 a 3 átomos de carbono en cada caso,

$R_5$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y

X tiene el significado expuesto antes.

Sumamente importantes son los compuestos de partida de la fórmula





30 1987

donde

X tiene el significa expuesto antes.

Cabe mencionar particularmente como compuestos de partida:

5.

el 3,17alfa-dimetil-1-androsten-3,17beta-diol,  
el 3-cloro- o 3-bromo-3-metil-1-androsten-17beta-ol y  
los ésteres o diésteres de estos compuestos:

la 3-metil-1-androsten-3-ol-17ona,

10.

el 3-metil-1-androsten-3,17-diol,  
el 3,17alfa-dimetil-9alfa-fluor-1-androsten-3,11beta,-  
17beta-triol, y  
sus ésteres o diésteres.

15.

Algunos de los compuestos preparados según el invento se distinguen por extraordinaria acción anabólica, y en particular por un índice favorable de acción anabólica a andrógena. Tales compuestos pueden emplearse en la Medicina humana y veterinaria en mezcla con los vehículos usuales para medicamentos. Como sustancias de vehículo entran

20.

en consideración las materias orgánicas o inorgánicas que son aptas para aplicación parenteral, enteral o tópica y que no producen reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles,

25.

gelatinas, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco,



30:987

- vaselina, colessterina, etc. Para la aplicación parenteral sirven en particular las soluciones, de preferencia las oleosas o acuosas, las suspensiones, las emulsiones o los implantados. Para la aplicación enteral pueden utilizarse
5. además los comprimidos o las grageas, y para la aplicación tópica, ungüentos o cremas, que eventualmente se esterilizan o se mezclan con sustancias auxiliares, como agentes de conservación, agentes de estabilización, humectantes, sales para modificar la presión osmótica o sustancias
10. tampón. Estos compuestos se administran preferentemente en dosificaciones de 1 a 10 mg.

E J E M P L O 1.

- Se disuelven 1,5 g de 3,17alfa-dimetil-1-androsten-3,17beta-diol en 80 cc de etanol, se mezcla la
15. solución con 2,7 cc de ácido clorhídrico concentrado y se hierve en reflujo durante 30 minutos. Se deja enfriar, se vierte en 800 cc de agua y se extrae con c loroformo. El extracto se lava con solución de bicarbonato sódico y se
20. seca con sulfato sódico, se elimina el disolvente, y el residuo que queda se cromatografía en óxido de aluminio. El 3-metilen-17alfa-metil-1-androsten-17beta-ol que se obtiene es recrystalizado a partir de acetona. Punto de fusión, 108-109° C; (alfa)<sup>23</sup> + 10° (cloroformo); lambda
25. 2345 milimicras, E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>cm</sub> 723, espaldones en 228 y 244 milimicras. max



301987

De manera análoga se prepara, a partir del 3,17alfa-dimetil-9alfa-fluoro-1-androsten-3,11beta,17beta-triol, el 3-metilen-9alfa-fluoro-17alfa-metil-1-androsten-11beta,17beta-diol.

5.

E J E M P L O 2.

Se hierven en reflujo durante 1 hora 1,5 g de 3-metil-1-androsten-3,17beta-diol en 15 cc de ácido acético glacial, Se deja enfriar, se diluye con agua helada y se separa por filtración el 3-metilen-1-androsten-17beta-ol precipitado, que luego es secado y redistilizado a partir de éter de petróleo. Punto de fusión, 100-102° C; (alfa)<sub>D</sub><sup>24</sup> + 31° (cloroformo); lambda<sub>max</sub> 234,5 milimicras, E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> 728, espaldones en 228 y 243 milimicras.

15.

De manera análoga se obtiene, a partir de la 3-metil-1-androsten-3-ol-17-ona, la 3-metilen-1-androsten-17-ona; punto de fusión, 97-99° C (a partir del metanol); (alfa)<sub>D</sub><sup>25</sup> + 126° (cloroformo); lambda<sub>max</sub> 234,5 milimicras, E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup> 785, espaldones en 228 y 244 milimicras.

20.

E J E M P L O 3.

Se calientan a 100°, durante 17 horas y bajo nitrógeno, 1,5 g de 17-acetato de 3-bromo-3-metil-1-androsten-17beta-ol con 1,2 g de carbonato de litio y 1,4 g de bromuro de litio en 30 cc de dimetilformamida. Se deja en-

25.



304087

- friar, se introduce agitando en 600 cc de ácido sulfúrico al 5% y se extrae con éter. Se lava el extracto con solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El residuo se depura por cromatografía en dióxido de silicio, y el 17-acetato de 3-metilen-1-androsten-17beta-ol se recristaliza a partir de éter de petróleo. Punto de fusión, 84-86° C;  $(\alpha)_D^{24} + 35^\circ$  (cloroformo);  $\lambda_{\max}$  235 milimicras,  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  703, espaldones en 228 y 243 milimicras.
- 5.
10. Se obtiene el mismo resultado si se emplea como material de partida el compuesto 3-cloro.

EJEMPLO 4.

- De manera análoga a la del Ejemplo 1, se convierten en 1,17alfa-dimetil-3-metilen-1-androsten-17beta-ol 1,5 g de 1,3,17alfa-trimetil-1-androsten-3,17beta-diol,  $\lambda_{\max}$  240-241 milimicras,  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  654;  $(\alpha)_D^{20} + 52^\circ$  (cloroformo).
- 15.

= . =

301987



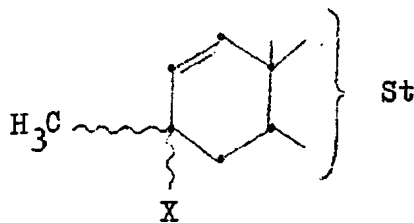
N O T A

Descrito el objeto de la presente invención, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente alemana núm. M 57 465 IVb/120 del 12 de Julio de 1.963.

5.

1. Procedimiento para la preparación de 3-metilen-1-dehidro-esteroides, caracterizado por disociarse de esteroides de la fórmula I

10.



(I)

15.

donde

St significa un radical esteroideo de la serie androstánica, eventualmente substituído, y

X significa un grupo hidroxí, eventualmente esterificado, un átomo de cloro o un átomo de bromo,

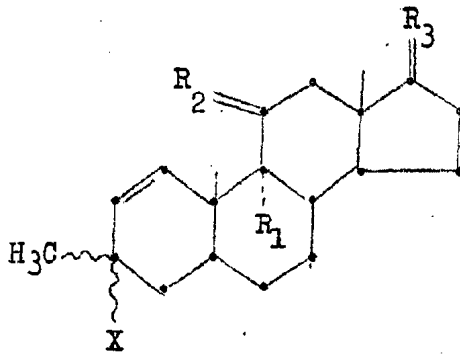
20.



según métodos ya de sí conocidos, agua o un ácido de la fórmula HX.

5. 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida compuestos de la fórmula

10.

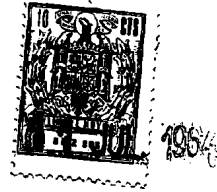


15.

donde

20. R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o de flúor,  
R<sub>2</sub> significa dos átomos de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno, en posición alfa y un grupo hidroxilo en posición beta, o un átomo de oxígeno,  
R<sub>3</sub> significa un átomo de oxígeno o el grupo alfaR<sub>4</sub>; betaOR<sub>5</sub>,
- 25.

301987

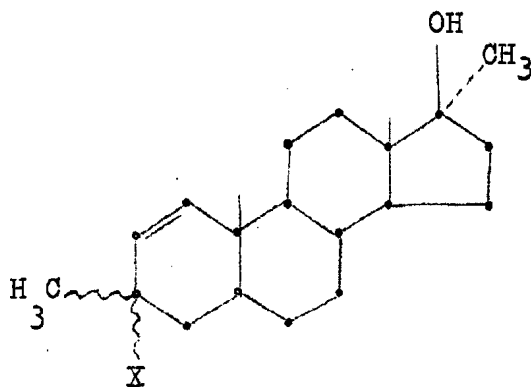


R<sub>4</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueniilo o alquiniilo con 1 a 3 átomos de carbono en cada caso,

5. R<sub>5</sub> significa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo y

X tiene el significado expuesto antes.

10. 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida compuestos de la fórmula



20. en la que X tiene el significado expuesto antes.

4. Procedimiento para la preparación de 3-metilen-1-dehidro-esteroides.

25. Según se describe y reivindica en la presente

301987



memoria descriptiva que consta de catorce hojas, foliadas  
y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de Julio de 1964.

E. MERCK A.G.

p.a.

JAIMÉ ISERM  
p. p.