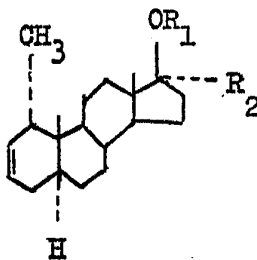


331103



MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Introducción a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de nacionali-
dad alemana, domiciliada en 1 BERLIN 65,
Müllerstrasse, 170-172 (Alemania); por:
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1 α -METIL-
 Δ^2 -5 α -ANDROSTENO-17 β OLES".

La presente invención tiene por objeto un procedimien-
to de preparación de 1 α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -oles de la fór-
mula general



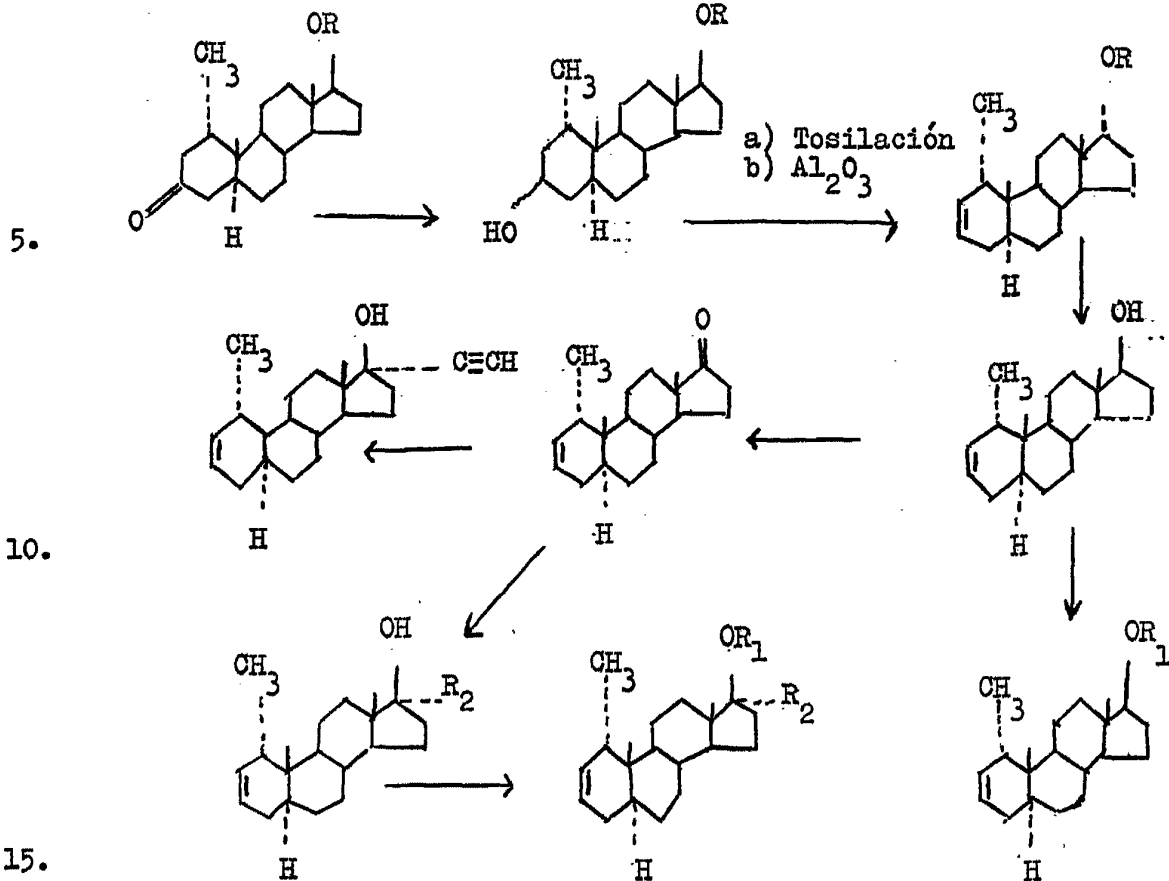
5

en la que R₁ significa hidrógeno o un resto acilo y R₂ hidrógeno
o un resto de hidrocarburo inferior, saturado o sin saturar (res-
to alquilo, alquenilo o alquinilo) caracterizado porque de forma
en sí conocida se reduce un 1 α -metil-5 α -androstan-17 β -ol-3-on-17-



- éster, de preferencia empleando hidruro borosódico, se toсила la mezcla de los 1α -metil- 5α -androstan-3,17 β -diol-17-ésteres epímeros obtenidos, se filtra el producto bruto de la tosilación a través de óxido de aluminio neutral, el 17-éster obtenido del
5. 1α -metil- Δ^2 - 5α -androsten-17 β -ol se saponifica entonces, según sea el significado que se quiera que R_1 tenga en el producto final, al estado de 1α -metil- Δ^2 - 5α -androsten-17 β -ol libre y en caso dado, haciendo uso del ácido deseado, se vuelve a esterificar R_1OH o un derivado reaccionable del mismo ó, caso de que R_2 deba
10. ser en el producto final un resto de hidrocarburo tal como se define más arriba, se oxida de preferencia con ácido crómico el 1α -metil- Δ^2 - 5α -androsten-17 β -ol libre, y en la 1α -metil- Δ^2 - 5α -androsten-17-ona obtenida se introduce, bien por reacción Grignard u otra parecida, un grupo alquilo o alquinilo 17 α -estable, un
15. grupo alquinilo 17 α obtenido de esta manera se reduce seguidamente si interesa al estado de grupo alquenilo o alquilo y, en caso dado, el grupo hidroxilo 17 β -estable se esterifica en la última fase con el resto acilo deseado.

- Las reacciones según la invención quedan ilustradas
20. por el esquema siguiente:



15.

esquema en el cual R designa un resto acilo, R_1 el hidrógeno o un resto acilo y R_2 un resto alquilo inferior saturado o no.

20.

Los nuevos compuestos según la invención son poderosos anabolizantes que se pueden administrar por vía oral y que, incluso a dosis elevadas están prácticamente desprovistos de efecto secundario andrógeno. Así, por ejemplo, el $1\alpha,17\alpha$ -dimetil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol, estudiado por la prueba del levantador del año sobre la rata castrada, se muestra tres veces más eficaz como anabolizante que la 17 α -metil-testosterona utilizada ordinariamente como sustancia de referencia. Incluso a elevada dosis, su acción

25.



- señundaria andrógena no representa más que aproximadamente 1/6 de la de la 17 α -metil-testosterona. La desproporción entre la acción anabolizante y la acción andrógena es pues, extremadamente favorable. Asimismo, el 1 α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol, administrado en una dosis conveniente por vía oral, tiene un efecto anabolizante tan fuerte como el de la 17 α -metil-testosterona, y se muestra incluso en estas condiciones, absolutamente desprovisto de acción secundaria andrógena. El 1 α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol se revela, por vía oral, prácticamente equivalente también a la 1-metil- Δ^1 -androsteno-17 β -ol-3-ona por lo que respecta a la actividad anabolizante y a la actividad andrógena. El 1 α -metil-17 α -etinil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol tiene como particularidad la de ser capaz de inhibir la secreción de la gonadotrofina: en efecto, después de su aplicación, se ha podido observar una acción inhibitora sobre el crecimiento de los testículos y de la prostata, acción que puede ser indicada en los casos de cáncer de próstata. Igualmente se ha puesto de evidencia una inhibición de la ovulación después de una administración subcutánea, así como después de una administración peroral.

20. En comparación con los nuevos compuestos 1 α -metilados, los compuestos 1 α -desmetilados correspondientes conocidos (véase Chem. and. Inc. 1961 página 1962, y patente americana núm. 2.996.524 del 20 de marzo de 1961) presentan, al mismo tiempo que una fuerte actividad anabolizante, una fuerte actividad andrógena no deseada.

25. Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin limitar su alcance en modo alguno.



EJEMPLO 1

5. A la temperatura ambiente, se introducen, en porciones, al tiempo que se agita, 1,97 g de hidruro doble de boro y de sodio en una solución de 15 g de 17-acetato de 1 α -metil-androstano-17 β -ol-3-ona (cuerpo que se puede preparar según las patentes alemanas núms. 1.122.944 y 1.131.667, respectivamente del 6 de Abril de 1960 y del 21 de julio de 1960) en 650 ml de metanol y 31,6 ml de agua. Una vez introducido todo, se agita durante otros 20 minutos, y se vierte después la mezcla reaccional en una solución helada de cloruro de sodio. Se separa por filtración el precipitado
10. que se ha formado, se lava hasta la neutralidad, y cuando todavía está húmedo, se toma nuevamente mediante cloruro de metileno. Se seca la fase cloruro de metileno y se evapora. Queda un producto cristalizado que funde a 138°C y que está constituido de una mezcla
15. de compuestos 3 α - y 3 β -hidroxílicos. El rendimiento es casi cuantitativo. En el cromatograma de capa delgada no puede ya descubrirse el cuerpo inicial, es decir, el compuesto 3-oxo.

- Se deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente 15 g de la mezcla de epímeros, 15 g de p-tolueno-sulfocloruro y 22,5 ml de piridina absoluta. Después, al tiempo que se agita,
20. se introduce la mezcla reaccional en 1 litro de una solución de bicarbonato de sodio. Se separa el precipitado por filtración, se disuelve en cloruro de metileno, se lava la solución hasta llegar a la neutralidad, se seca y se evapora.

25. Queda el 3-tosilato-17-acetato del 1 α -metil-5 α -androstano-3 β -17 β -diol bajo forma de un aceite que cristaliza. El rendimiento es casi cuantitativo.



- Se disuelve el producto bruto (aproximadamente 18 g) en benceno y se hace pasar la solución a través de una columna guarnecida con 1 kg de alúmina (neutra, contenido de agua 1%). Eluyendo con benceno adicionado con cantidades crecientes de acetato de etilo, se obtienen en estado aceitoso 9,1 g de 17-acetato de 1α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol que, recristalizado en pentano, funde a los 52-53°C.
- 5.

EJEMPLO 2

- Se calientan hasta reflujo durante 90 minutos, bajo nitrógeno, 9,1 g de 17-acetato de 1α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol (preparado según el ejemplo 1) en 106 ml de metanol con 10,5 g de carbonato de potasio en 27 ml de agua. A continuación, se añaden 10,5 ml de ácido acético glacial. Se enfría la mezcla reaccional y se diluye con agua. Se separa el precipitado por oreo, se lava hasta la neutralidad y se disuelve en cloruro de metileno. Se seca la fase cloruro de metileno sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo está constituido por 1α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol que, recristalizado en éter isopropílico, funde a 124-125°C. La cantidad recogida es de 6,45 g.
- 10.
- 15.

20. EJEMPLO 3.

- Se calientan a 125°C durante 1 hora y media, 2,5 g de 1α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol (preparado según el ejemplo 2) con 10 ml de piridina absoluta y 5 ml de anhídrico oenántico; se añaden después 0,2 ml de agua y se calienta durante 1 hora a 100°C.
25. Se expulsa a continuación la piridina y el exceso de anhídrico oenántico por arrastre por vapor de agua. Se extrae el producto reac



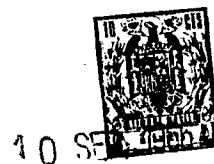
cional con cloruro de metileno. Se seca la fase cloruro de metileno sobre sulfato de sodio y se evapora.

Se obtienen 2,33 g de 17-oenantato de 1 α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol bajo la forma de un aceite.

5. EJEMPLO 4

- Se disuelven en 65 ml de acetona 2,5 g de 1 α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol preparado según el ejemplo 2, se enfría la solución a 15°C y se añaden gota a gota a esta solución enfriada, al tiempo que se agita, 660 mg de óxido de cromo-(VI) en 2,2 ml de ácido sulfúrico 8-n. Se agita durante otros 2 minutos, y después se vierte la solución reaccional en agua helada, se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase cloruro de metileno sucesivamente con una solución de tiosulfato de sodio y de bicarbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.
10. Queda un aceite (1 α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17-ona) que, en estado bruto, se someta a una reacción de Grignard. Se recogen 2,5 g de producto.

- Se empieza por preparar una solución de Grignard a partir de 3,52 g de escamas de magnesio en 39 ml de éter absoluto y de 9,04 ml de yoduro de metilo en 25 ml de éter absoluto. A esta solución de Grignard enfriada se le añaden gota a gota 2,4 g de 1 α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17-ona bruta en 120 ml de benceno absoluto y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. A continuación, al tiempo que se enfría exteriormente con hielo, se añade con precaución una solución acuosa concentrada de cloruro amónico, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. Se lava la fase eterificada hasta la neutralidad, se seca y se evapora. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (proporción en agua: 10 %). Por elución con
- 20.
- 25.
30. una mezcla de partes iguales de tetracloruro de carbono y de cloru-



ro de metileno y recristalización en metanol, se obtienen 1,51 g de 1α - 17α -dimetil- Δ^2 - 5α -androsteno- 17β -ol, que funde a $76-78^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 5.

5. Se prepara un reactivo de Grignard a partir de 468 mg de escamas de magnesio en 4,8 ml de tetrahidrofurano absoluto y de 1,45 ml de bromuro de etilo en 4,8 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se introduce esta solución de Grignard enfriada en 7 ml de tetrahidrofurano absoluto, a través del cual se ha hecho pasar previamente una corriente de acetileno durante 20 minutos. La temperatura sube entonces hasta los 45°C . Se continúa haciendo pasar acetileno hasta que la temperatura desciende de nuevo. Se añaden a continuación gota a gota 225 mg de 1α -metil- Δ^2 - 5α -androsteno- 17 -ona bruta (preparada según el ejemplo 4) en 4,8 ml de tetrahidrofurano absoluto. En el curso de esta adición gota a gota se envía siempre acetileno. Después al tiempo que se agita, se calienta la mezcla reaccional bajo nitrógeno, durante 21 horas en un baño de aceite puesto a 70°C . Después de enfriar a 5°C se añade lentamente una solución acuosa concentrada de cloruro amónico hasta que deja de producirse reacción. Se extrae entonces con éter, se lava la fase orgánica con agua hasta la neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra hasta la desecación bajo una presión reducida y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (con 10% de agua). Por elución con una mezcla de partes iguales de tetracloruro de carbono y de cloruro de metileno y recristalización en pentano, se obtienen 100 mg de 1α -metil- 17α -etiril- Δ^2 - 5α -androsteno- 17β -ol que funde a $92-93^\circ\text{C}$.



EJEMPLO 6

- 700 mg de 1α -metil- 17α -etinil- Δ^2 - 5α -androsteno- 17β -ol se calientan con 5 ml de piridina y 5 ml de anhídrido acético durante 4 horas a 130 hasta 140°C. Después de enfriarse se introduce la mezcla reaccionante removiéndola en una solución helada de cloruro sódico. El producto oleoso obtenido se filtra, se lava con agua a neutralidad, se recoge en cloruro de metileno y se seca con sulfato sódico. Después de filtrar y concentrar por evaporación se recoge el residuo en éter diisopropílico, se trata la solución con carbón activo, se filtra y el filtrado se vuelve a concentrar por evaporación. El producto bruto oleoso se cromatografía con benzol a través de gel de sílice (5% contenido de agua). Se obtienen así 675 mg de 1α -metil- 17α -etinil- Δ^2 - 5α -androsteno- 17β -ol- 17 acetato; punto fusión 96/96,5 a 97°C (a partir de pentano); $[\alpha]_D^{25} = + 52^\circ$ (CHCl_3 ; c = 0,90).

EJEMPLO 7

- 312 mg de 1α -metil- 17α -etinil- Δ^2 - 5α -androsteno- 17β -ol preparado según el ejemplo 5 se hidrogenan en 30 ml de piridina añadiendo 60 mg de catalizador de paladio-carbón al 5 % hasta la absorción de 1 mmol de hidrógeno. Se filtran luego para separarlos del catalizador y en vacío se trata la solución a sequedad. El residuo se recoge en éter, se lava la fase etérea con ácido sulfúrico 2n y agua, se seca a través de sulfato sódico y se concentra por evaporación. Se obtienen así 260 mg de 1α -metil- 17α -vinil- Δ^2 - 5α -androsteno- 17β -ol en forma de aceite; $[\alpha]_D^{24} = + 109^\circ$ (CHCl_3 ; c = 0,97).

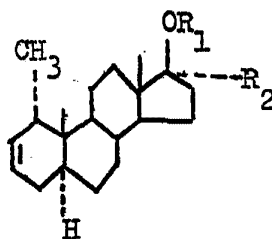


EJEMPLO 8.

- 312 mg de 1α -metil- 17α -etinil- Δ^2 - 5α -androst- 17β -ol preparado según el ejemplo 5 se disuelven en 30 ml de bencol exento de tiofeno y se hidrogenan en presencia de 2 . 312 mg de catalizador Lindlar (Helv. 35, pág. 446 [1952] hasta la absorción escalonada de 2 mmol de hidrógeno. Se filtran luego para separarlos del catalizador y en vacío se concentra a sequedad la solución a 40°C . Se obtienen así 285 mg de 1α -metil- 17α -etil- Δ^2 - 5α -androst- 17β -ol en forma de aceite; $[\alpha]_D^{24} = + 102^{\circ}$ (CHCl_3 ; $c = 0,84$).

NOTA

1.-Procedimiento de preparación de 1α -metil- Δ^2 - 5α -andros- 17β -oles de la fórmula general



- en la que R_1 significa hidrógeno o un resto acilo y R_2 hidrógeno o un resto de hidrocarburo inferior, saturado o sin saturar (resto alquilo, alquenilo o alquinilo, caracterizado porque de forma en sí conocida se reduce un 1α -metil- 5α -andros- 17β -ol-3-on-17-éster, de preferencia empleando hidruro borosódico, se toсила la mezcla de los 1α -metil- 5α -andros- $3,17\beta$ -diol-17-



10 5

- ésteres epímeros obtenidos, se filtra el producto bruto de la tosila
ción a través de óxido de aluminio neutral, el 17-éster obtenido
del 1α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol se saponifica entonces, según
sea el significado que se quiera que R_1 tenga en el producto fi-
nal, al estado de 1α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol libre y en caso
5. dado, haciendo uso del ácido deseado, se vuelve a esterificar
 R_1 OH o un derivado reaccionable del mismo, ó caso de que R_2 deba
ser en el producto final un resto de hidrocarburo tal como se define
más arriba, se oxida de preferencia con ácido crómico el 1α -metil-
10. Δ^2 -5 α -androsteno-17 β -ol libre y en la 1α -metil- Δ^2 -5 α -androsteno-17-
ona obtenida se introduce, bien por reacción Grignard u otra pare-
cida, un grupo alquilo o alquínilo 17 α -estable, un grupo alquini-
lo 17 α obtenido de esta manera se reduce seguidamente si interesa
al estado de grupo alquénilo o alquilo y, en caso dado, el grupo
15. hidroxilo 17 β -estable se esterifica en la última fase con el resto
acilo deseado.

2.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1α -METIL- Δ^2 -5 α -
ANDROSTENO-17 β -OLES".

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

Madrid, 10 SEP. 1966

CARLOS FERNANDEZ SANDELA
P. P.