



249859

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

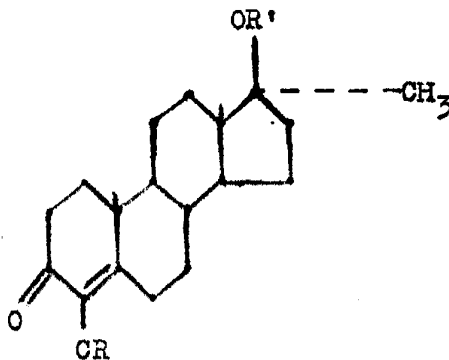
por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE ESTEROIDES", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILANO (Italia), Via F. Turati, 18.

= . =

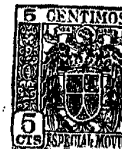
MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de esteroides.

La invención proporciona esteroides de fórmula general



249859

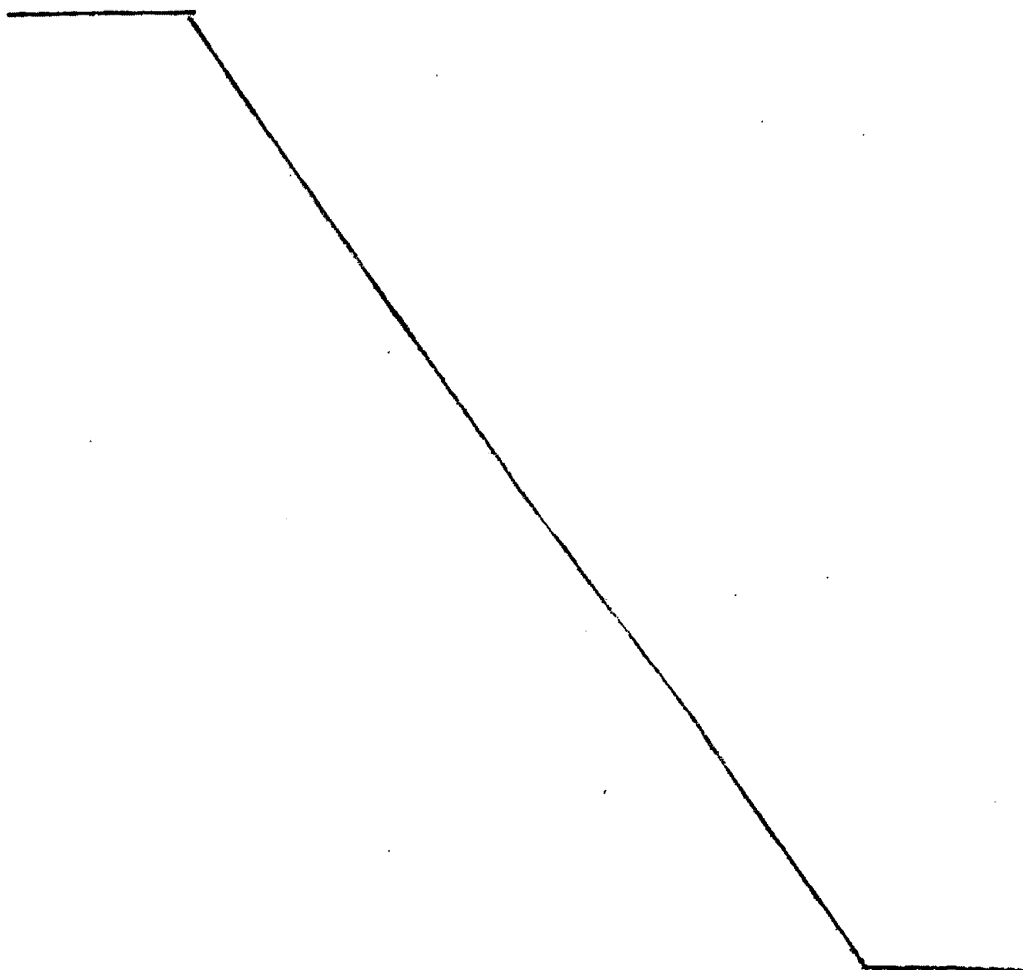


en la cual R y R' son miembros de un grupo que consiste de un átomo de hidrógeno o un grupo acilo que contiene no más de 9 átomos de carbono.

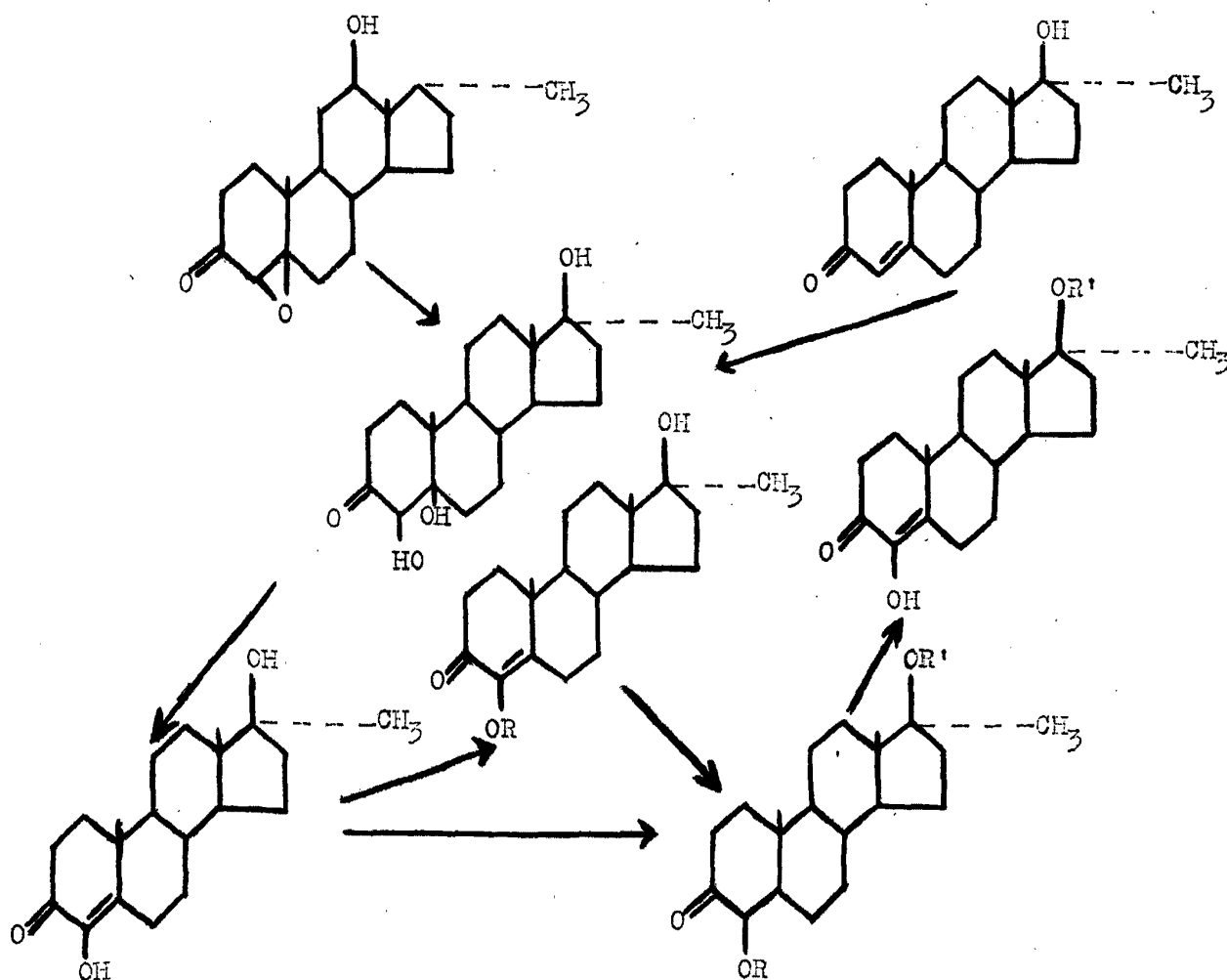
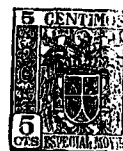
Los compuestos preferidos, proporcionados por la invención

5. son 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona,  
4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-acetato,  
4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-ciclopentilpropionato,  
4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-succinato,  
4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4,17-diacetato,
10. 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-17-acetato y  
4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-17-propionato.

Los esteroides de la presente invención pueden ser preparados como sigue



249859



en la cual R y R' son tal como se define anteriormente.

Así la invención proporciona, además, un método de preparar la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona, que comprende el deshidratar selectivamente la 4,5-dihidroxi-17alfa-metiltestosterona en posición 5 en solución alcalina.

5.

al llevar a la práctica el proceso de la presente invención, la 4,5-dihidroxi-17alfa-metiltestosterona puede ser obtenida, sea a base del correspondiente 4,5-epóxido por reacción con ácido sulfúrico diluido en solución de metanol a temperatura ambiente, o sea de la 17alfa-metiltestosterona. Preferiblemente es deshidratada con hidróxido potásico en agua y

10.



249859

metanol.

5. La deshidratación, en la cual se elimina solamente el grupo hidroxil en posición 5, pero no el grupo hidroxil en posición 17, es la parte más sorprendente del procedimiento de esta invención.
- Es de hecho conocido que el grupo hidroxil en posición 17 de la 17alfa-metiltestosterona es eliminado muy fácilmente. Así, por reacción del 4,5-diol con mezcla de ácido sulfúrico y acético, ácido sulfúrico en benceno, ácido fórmico, o trifluoruro de boro en éter, se obtienen compuestos exentos del grupo hidroxil en posición 17.
10. La deshidratación en solución alcalina solamente produce la eliminación selectiva del grupo hidroxil en posición 5, permaneciendo inafectado el grupo hidroxil en posición 17.
15. El grupo hidroxil en posición 4 de la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona entonces puede ser esterificado por reacción con el cloruro o anhídrido de un ácido carboxílico que contenga hasta, e incluso nueve átomos de carbono.
- La esterificación de la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona con el cloruro o anhídrido de un ácido carboxílico en presencia de cloruro de piridinio proporciona los diésteres-4, 17. Los monoésteres-17 de la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona pueden ser obtenidos por hidrólisis selectiva alcalina en posición-4 de los diésteres-4, 17.
20. Los compuestos de la invención proporcionan agentes farmacológicos altamente activos. Por ejemplo, la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona es un esteroide anabólico de proteína fuerte, que tiene un alto efecto miotrófico y bajo efecto androgénico.
25. Su actividad miotrófica es de alrededor tres veces mayor que la de la 17alfa-metiltestosterona y a lo menos 5 veces
- 30.



249859

mayor que la de la 17alfa-etil-19-nortestosterona; su actividad androgénica es más baja que la de la 17alfa-metiltestosterona.

5. También es de importancia mencionar que mientras el acetato de 4-hidroxitestosterona está exento de actividad oral, la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona, uno de los compuestos proporcionados por la presente invención, es altamente efectiva oralmente. Por consiguiente, la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona es beneficiosa para el tratamiento del agotamiento de proteínas, preparación pre-operatoria, convalecencia post-operatoria, restablecimiento después de enfermedades graves, cuidado nutricional de la carcinomatosis y desarreglos crónicos, niños prematuros, curación de heridas, fracturas de huesos y osteoporosis.

15. Los siguientes Ejemplos son facilitados para ilustrar la invención.

E J E M P L O 1.

4-Hidroxi-17alfa-metiltestosterona

20. Una solución de 1 g de 4,5-óxido-17alfa-metiltestosterona cruda en 50 ml de metanol es dejada reposar, a temperatura ambiente, durante la noche con 10 ml de agua y 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. Entonces es vertida en agua que contiene cloruro sódico y, extraída tres veces con acetato de etilo. El disolvente es lavado con agua, luego con solución de bicarbonato sódico al 10% y nuevamente con agua a neutralidad.
25. El residuo remanente, después de evaporación del disolvente, es cristalizado de metanol, dando la 17alfa-metil-androstan-4beta,5alfa,17beta-triol-3-ona con un punto de fusión de 203-205°C.

30. Una solución de 0,220 g de 17alfa-metilandrostan-4be-

249859



- ta, 5alfa, 17beta-triol-3-ona en 100 ml de metanol es dejada reposar a temperatura ambiente durante 22 horas, bajo nitrógeno, con 0,300 g de hidróxido de potasio en 4 ml de agua y 20 ml de metanol. La solución es entonces neutralizada con ácido acético, concentrada al vacío, diluída con agua y extraída tres veces con acetato de etilo. El extracto es lavado con agua y el disolvente es separado por destilación. El residuo remanente es cromatografiado por Florisil de galga 30-60. Las fracciones eluídas con benceno y benceno-éter (10:1) son combinadas y por cristalización de éter éter de petróleo dan la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona (0,120 g) que funde a 168-170°C y tiene un máximo de absorción ultravioleta a 277 mμ, con un coeficiente de extinción molecular de 12,920.
5. E J E M P L O 2.
10. 4-Hidroxi-17alfa-metiltestosterona
15. Una solución de 20 g de 17alfa-metiltestosterona en 500 ml de trimetilcarbinol es tratada por adición de 56 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y 1 g de tetróxido ósmico, en 80 ml de trimetilcarbinol.
20. Después de que la mezcla ha permanecido en reposo a temperatura ambiente durante 22 horas, se añaden 12 ml de peróxido de hidrógeno. La mezcla de reacción es dejada reposar a temperatura ambiente durante un tiempo adicional de 20 horas, entonces concentrada al vacío a un tercio de su volumen original, diluída con agua, y el producto de reacción es extraído con acetato de etilo. El extracto es lavado con agua, varias veces con solución de bisulfito sódico al 10%, luego con solución de bicarbonato sódico al 4%, y finalmente, con agua a neutralidad. El residuo remanente, después de evaporación del disolvente, no muestra absorción ultravioleta. 1 g de esta
- 25.
- 30.

249859



substancia cruda, por cristalización de metanol, de la 17alfa-metil-androstan-4,5,17beta-triol-20-ona (0,400 g), que funde a 192-194°C.

- Una solución de 20 g de 17alfa-metil-androstan-4,5,17beta-triol-20-ona cruda en 1 litro de metanol es calentada bajo
5. reflujo en una corriente de nitrógeno durante 20 minutos: entonces se añaden 20 g de hidróxido potásico en 40 ml de agua y 200 ml de metanol. Cinco minutos después de la adición, la solución es tratada por adición de 20 ml de ácido acético, y
10. concentrada al vacío. El residuo es diluido con agua que contiene cloruro sódico y extraído tres veces con acetato de etilo. El extracto es lavado con solución de bicarbonato sódico al 10% y luego con agua a neutralidad. El residuo remanente, después de evaporación del disolvente, es disuelto en acetona; adicio-
15. nando éter de petróleo da 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona (8 g) que funde a 168-170°C. Los licores madre cromatografiados mediante Florisil de galga 30-60 rinden una adición de 5 g de la misma substancia, que funde a 168-170°C.

E J E M P L O 3.

20. 4-Hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-acetato

- Una solución de 0,5 g de 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona en 3 ml de piridina es tratada por adición de 0,5 ml de anhídrido acético y dejada reposar, a temperatura ambiente, durante la noche; luego se añade hielo, y después de reposar
25. en un baño de hielo durante una hora, la mezcla es extraída tres veces con acetato de etilo: el extracto es lavado con una solución de ácido clorhídrico 2-N, luego con agua, solución de bicarbonato sódico al 10% y nuevamente con agua a neutralidad. El residuo (0,560) remanente después de la evaporación del di-
30. solvente es disuelto en éter, rindiendo, por adición de éter

249859

- 5 -



de petróleo, el 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-acetato (0,350 g), que funde a 138-140°C, y que tiene un máximo de absorción ultravioleta a 246 mμ, con un coeficiente de extinción molecular de 13,740.

5. E J E M P L O 4.

4-Hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-ciclopentilpropionato.

De la misma manera como en el Ejemplo 3, se prepara el 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-ciclopentilpropionato por reacción de 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona con más de un equivalente de cloruro de ciclopentilpropionilo en piridina.

10.

E J E M P L O 5.

4-Hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-succinato

Una mezcla de 2 g de 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona, disuelta en 10 ml de piridina, y 2 g de anhídrido succínico, es calentada en un baño de agua durante 1 hora, y entonces se deja reposar a temperatura ambiente durante dos días.

15.

Después de adición de agua y HCl 2-n la solución es extraída con acetato etílico. El extracto es lavado con agua y NaOH 2-n. La solución alcalina es acidificada con HCl 2-n y extraída de nuevo con acetato etílico.

20.

El extracto, que ha sido lavado a neutralidad es evaporado y el residuo es cristalizado de acetona/éter de petróleo.

El producto, que funde a 161-163°C, tiene un máximo de absorción ultravioleta a 247 mμ, con un coeficiente de extinción molecular de 14,650.

25.

E J E M P L O 6.

4-Hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4,17-diacetato

Una mezcla de 5 g de 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona, 10 ml de anhídrido acético, 2,5 ml de piridina y 1 g de cloruro de piridinio, disueltos en 10 ml de cloroformo, es ca-

30.



249859

lentada a ebullición durante tres horas.

5. El disolvente es separado y el residuo es tratado con hielo. El producto es extraído con acetato etílico, el extracto es lavado con HCl 2-n, agua, solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 10% y, finalmente, con agua. Después de separar el disolvente, se añade éter. Se obtienen 3,5 g de producto, que funde a  $152-155^\circ\text{C}$ , teniendo un máximo de absorción ultravioleta a 246  $\text{m}\mu$ , y un coeficiente de extinción molecular de 15,470.

E J E M P L O 7.

10. 4-Hidroxi-17alfa-metiltestosterona-17-acetato

500 mg de 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4,17-diacetato disueltos en 20 ml de metanol, son tratados con 500 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  disuelto en 5 ml de agua, a  $40^\circ\text{C}$  durante una hora. La solución es enfriada, neutralizada con ácido acético, concentrada a un pequeño volumen y extraída con acetato etílico. 15. El extracto neutro es evaporado y el residuo cristalizado de metanol.

El producto (200 mg) funde a  $178-180^\circ\text{C}$  y tiene un máximo de absorción ultravioleta a 277  $\text{m}\mu$ , con un coeficiente de extinción molecular de 12,450. 20.

E J E M P L O 8.

4-Hidroxi-17alfa-metiltestosterona-17-propionato

Una mezcla de 2 g de 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona-4-acetato, 10 ml de piridina, 4 ml de anhídrido propiónico, 400 mg de cloruro de piridio en 2 ml de cloroformo, es 25. calentada a ebullición durante tres horas y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche. Se añade hielo a la solución con agitación. Después de agitación durante una hora, el producto es extraído con acetato etílico y el extracto 30. es lavado con HCl 2-n, agua, una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$

249859



al 10%, y finalmente con agua.

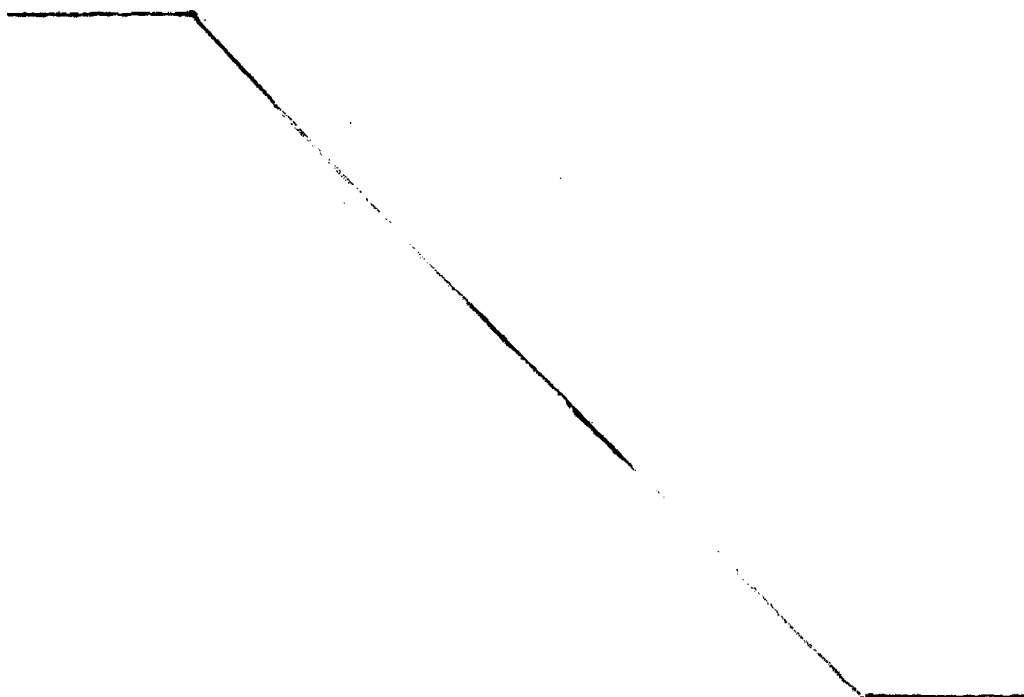
5. El disolvente es evaporado y el residuo (2,4 g), disuelto en 80 ml de metanol, es tratado con 2,4 g de  $\text{KHCO}_3$  en 20 ml de agua, a  $40^\circ\text{C}$  durante una hora, La solución enfriada es neutralizada con ácido acético, concentrada a un pequeño volumen y extraída con acetato éflico. El extracto es evaporado a sequedad. El residuo es cristalizado de metanol.

10. El producto (500 mg) funde a  $172-174^\circ\text{C}$  y tiene un máximo de absorción ultravioleta a  $277 \text{ m}\mu$ , con un coeficiente de extinción molecular de 11,860.

Actividades farmacológicas

Actividad anabólica

15. La actividad miotrófica y androgénica de la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona per os son determinadas de acuerdo con el método de MERSHBERGER, SHIPLEY and MEYER (Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 83, 175 (1953)). Los resultados están indicados en la Table I.



T A B L A I

Actividad miotrófica y androgénica de la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona y otros esteroides:  
 todos los esteroides son aplicados "per os"

Esteroides	Animales Nº	Dosis mg/ die 7 días	Levator ani mg	Próstata ven- tral mg	Índice terapéutico
Controles	174	-	8,6 ± 0,35	9,3 ± 0,41	-
17alfa-metiltestosterona	41 77 6	1 2 4	13,4 17,7 25,5	36,3 43,9 73,7	0,18 0,26 0,26
17alfa-etil-19-nortestosterona	10 10	1 2	14,5 16,2	15,4 19,2	0,64 0,77
acetato de 4-hidroxitestosterona	9 6	4 2	20,5 8,01	31,5 10,8	0,54 -
4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona	10 9 9	0,5 1 2	22,6 22,8 30,7	32,4 30,7 48,1	0,61 0,66 0,57
4-hidroxi-17alfa-metiltestostero- na-4-acetato	7	1	25,3	37,8	0,58
4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona- 4-ciclopentil-propionato	7	1	23,3	34,8	0,57

249859



249859

-50



- Los resultados enseñan que la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona per os posee un alto efecto miotrófico y bajo efecto androgénico. Su actividad miotrófica es por aproximadamente 3 veces mayor que la de la 17alfa-metiltestosterona, y a lo menos 5 veces mayor que la de la 17alfa-etil-19-nortestosterona. Su actividad androgénica es definitivamente más baja que la de la 17alfa-metiltestosterona. Por consiguiente, la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona presenta un buen índice terapéutico (incremento del peso del Levator ani/incremento del peso de la próstata ventral) definitivamente mayor que la 17alfa-metiltestosterona y comparable con la 17alfa-etil-19-nortestosterona.

- Es de importancia mencionar que mientras el acetato de la 4-hidroxitestosterona está exento de actividad oral, su derivado 17alfa-metil es altamente efectivo oralmente.

Otros efectos hormonales

- La 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona está exenta de actividad progestacional: de hecho ella no estimula la proliferación uterina en los conejos con estradiol.

- A una dosificación 4 veces mayor que el acetato de desoxicorticosterona no presenta actividad que retenga Na en rates adrenalectomizadas.

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

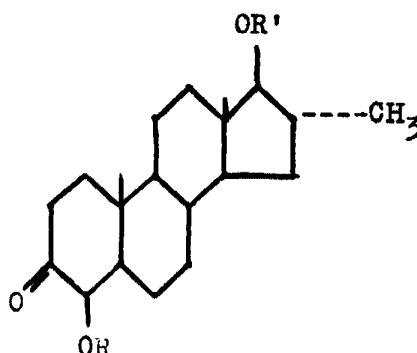


249859

NOTA

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad británica núm. 18 129, del 6 de Junio de 1.958 y 6 de Mayo de 1.959:

1. Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de esteroides, con alta actividad anabólica por administración oral, de fórmula general



en la que

R es hidrógeno o COR', y

R' es un alkilo con no más de 9 átomos de carbono,

10. el cual comprende el tratamiento de una 4,5-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona con una solución de alcohol acuoso de KOH y el tratamiento de la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona así obtenida con el cloruro, o el anhídrido de un ácido carboxílico con no más de 10 átomos de carbono en presencia o ausencia
15. de una base terciaria.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la preparación de la 4-hidroxi-17alfa-metil-testos-

249859 - 5.11



terona, comprende deshidratar selectivamente la 4,5-dihidroxi-17alfa-metiltestosterona en posición 5 en solución alcalina.

5. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la 4,5-dihidroxi-17alfa-metiltestosterona es obtenida haciendo reaccionar el correspondiente 4,5-epóxido con ácido sulfúrico diluido en metanol a temperatura ambiente.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque se efectúa la deshidratación selectiva por tratamiento con hidróxido potásico en metanol.

10. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque para preparar los diésteres-4,17, o los monoésteres-4 de la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona que tiene la fórmula definida en la reivindicación 1, se comprende el hacer reaccionar la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona con un cloruro o un anhídrido de un ácido carboxílico que contiene no más de 9 átomos de carbono, en presencia o no de cloruro de piridinio.

20. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque para preparar los monoésteres-17 de la 4-hidroxi-17alfa-metiltestosterona, el cual comprende la hidrólisis alcalina selectiva en posición-4 de los diésteres-4,17.

7. Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos de esteroides.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de catorce páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de Junio de 1.959.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p. a.

JAI ME I SERIN MIRALLER