

263802

3



263802

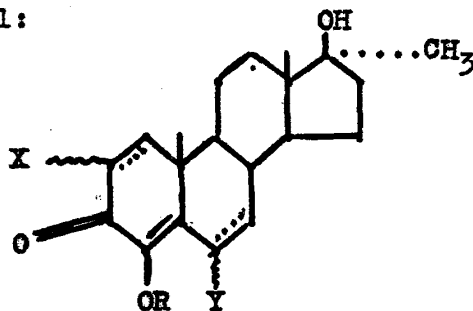
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS, TERAPEUTICAMENTE UTILES, DE 4-HIDROXI-17ALFA-METIL-TESTOSTERONA", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en 18, Via F. Turati, MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos esteroideos terapéuticamente útiles, o sea a nuevos derivados de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona de la fórmula general:



263802

3 EN



en la que X = H, Br o se halla ausente cuando existe un enlace doble 1,2,

Y = H cuando X = Br o está ausente, Cl cuando X = H o Br, o está ausente cuando

5. existe un enlace doble 6,7 y cuando X = H o está ausente, y

R = H o Ac, en cuyo caso

Ac = grupo acilo derivado de un ácido que contiene a lo sumo 9 átomos de carbono,

10. y a procedimientos para prepararlos.

B. Camerino y colaboradores han revelado (J. Am. Chem. Soc. 78, 1956, página 3540) algunos esteroides de la serie androestánica (con un grupo cloro o un grupo hidroxilo en posición 4) que poseen destacada actividad anabólica y escaso efecto androgénico. Sin embargo, todos los productos descritos en la mencionada publicación son sumamente activos cuando se administran por vía subcutánea.

15. Más recientemente, B. Camerino y colaboradores, han descrito (Descripción de la Patente Británica 848288) la 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona, que presenta gran actividad anabólica y escaso efecto androgénico, incluso cuando se administra por vía oral. Las sustancias anabólicas oralmente activas son muy buscadas en clínica.

20. Los nuevos productos de este invento muestran un potencial anabólico oral relativo superior al de la 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona y constituyen un ulterior progreso en la busca de sustancias anabólicas administrables per os que sirvan para estimular el anabolismo protéico, para mejorar el estado general o para

25. aumentar el peso corporal.

30.

263802

3 E



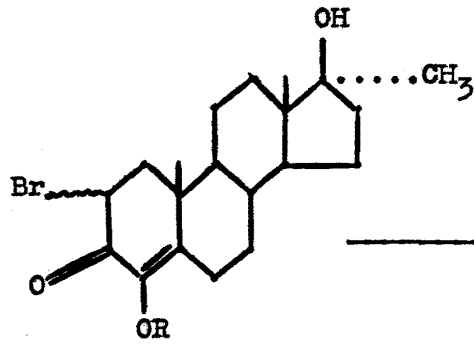
En particular, el invento proporciona los siguientes compuestos nuevos:

- 2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 4-acetato de 2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 5. 1,2-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 4-acetato de 1,2-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 4-acetato de 6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 10. 4-acetato de 6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- 4-acetato de 1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona,
- rona,
- y 2xi-bromo-6-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona.

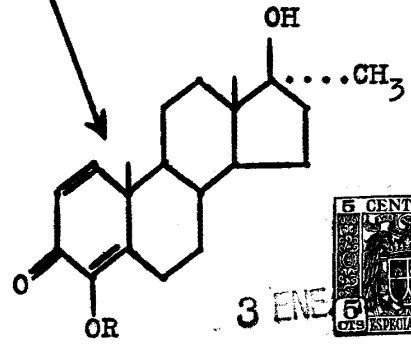
- 15. Queda entendido que otros productos 4-aciloxi dotados de la fórmula estructural general anterior están incluidos dentro del alcance de este invento, y en particular los ésteres derivados de ácidos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos que contienen a lo sumo 9 átomos de carbono,
- 20. como por ejemplo el formiato, el acetato, el propionato, el butirato, el valerato, el succinato, el heptanoato, el ciclopentilpropionato, el ciclohexanoacetato, el hexahidrobenczoato, el benzoato, el fenilpropionato y análogos.

- 25. Los productos de este invento se preparan a base de las 4-hidroxi-(o 4-aciloxi-)17alfa-metil-testosteronas descritas por B. Camerino y colaboradores en la Descripción de la Patente Inglesa 848288.

- 30. La síntesis de los productos del invento se lleva a cabo de la manera que esquemáticamente puede ilustrarse así:



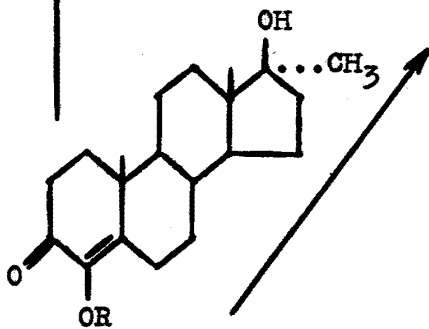
(II, R = H)
(IIa, R = Ac)



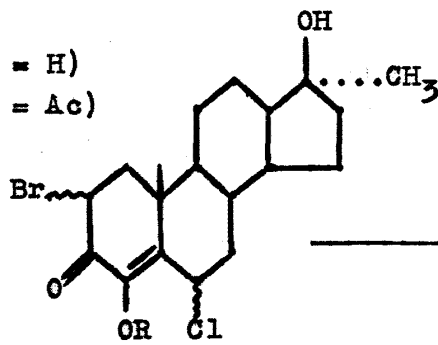
(III, R = H)
(IIIa, R = Ac)



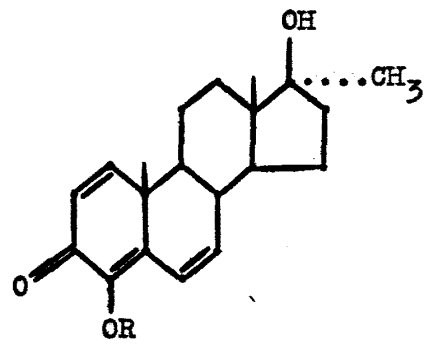
3 EN 6



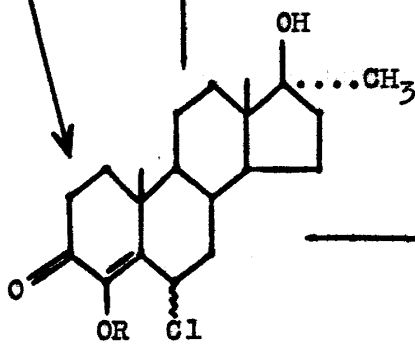
(I, R = H)
(Ia, R = Ac)



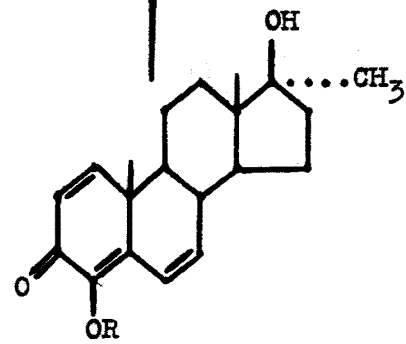
(VII, R = H)
(VIIa, R = Ac)



(VI, R = H)
(VIa, R = Ac)



(IV, R = H)
(IVa, R = Ac)



(V, R = H)
(Va, R = Ac)

263802 3 EN



5. o sea por halogenación de 4-hidroxi-(o 4-aciloxi-)17alfa-metil-testosterona (I y Ia), ya sea con bromo en la posición 2, para obtener el compuesto II o IIa, ya sea con cloro en posición 6, para obtener el compuesto IV o IVa, seguida por dehidrohalogenación para formar productos que contiene, respectivamente, un enlace doble en la posición 1,2 (III o IIIa) o en la posición 6,7 (V o Va) o dos enlaces dobles en las posiciones 1,2 y 6,7 (VI o VIa). Los productos VI y VIa pueden obtenerse, alternativamente, a base del compuesto I o Ia por dehidrogenación en las posiciones 1,2 y 6,7. Entre cualquiera de las etapas de la síntesis puede efectuarse la esterificación del grupo 4-hidroxi o la hidrólisis del grupo 4-aciloxi.

10. La parte más sorprendente del procedimiento de este invento consiste en que la halogenación con bromo ocurre en la posición 2 del núcleo esteróide, mientras que la halogenación con cloro ocurre en la posición 6. La formación de derivados Δ^1 y Δ^6 de 4-hidroxi-(o 4-aciloxi-)17alfa-metil-testosteronas, tanto por dehidrohalogenación de los derivados 2-bromo o 6-cloro correspondientes como por dehidrogenación en las posiciones 1,2 y 6,7 resultó completamente inesperada en vista de la presencia del grupo hidroxil en la posición 4, que puede existir en forma ceto, y en vista del grupo hidroxil en la posición 17, cuya eliminación, como se sabe, ocurre muy fácilmente.

15. Las 4-hidroxi-(o 4-aciloxi-)17alfa-metil-testosteronas (I y Ia) pueden bromarse en la posición 2 ya sea con bromo o con N-bromo-succinimida en un disolvente orgánico halogenado tal como el tetracloruro de carbono, el

20. 25. 30.

263802 3 EN



- de los correspondientes derivados 6,7-dehidro V o Va, por dehidrogenación en la posición 1,2 con bióxido de selenio, ya sea a base de los correspondientes derivados 1,2-dehidro III o IIIa, por dehidrogenación en la posición 6,7 con cloranilo. Los mismos productos VI y VIa pueden prepararse a base de los correspondientes derivados 2xi-bromo-6xi-cloro VII o VIIa, por dehidrohalogenación con cloruro lítico, bromuro lítico y carbonato lítico en presencia de dimetilformamida. La acilación en la posición 4 de los nuevos compuestos de este invento puede llevarse a cabo con el cloruro o el anhídrido de un ácido orgánico dotado de 9 átomos de carbono a lo sumo, si se quiere en presencia de aminas terciarias tales como la piridina, entre cualesquiera etapas de la síntesis. La hidrólisis del grupo aciloxi en la posición 4 de los nuevos compuestos que tienen la fórmula estructural general anterior, puede llevarse a cabo entre cualesquiera etapas de la síntesis actuando con álcalis según los procedimientos conocidos.

- Los compuestos de este invento presentan una actividad anabólica inesperada y son sumamente útiles cuando se les administra oralmente. En comparación con la conocida 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona y sus ésteres, los compuestos de este invento son más útiles terapéuticamente, como demuestran los ejemplos que siguen.

- El invento incluye composiciones terapéuticas que comprenden uno o más compuestos del invento con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede ser sólido o líquido. Las composiciones pueden prepararse en forma de elixires, pastillas, polvos, píldoras, cápsulas o cualquier otra forma de dosificación que sea particularmen-



te apta para la administración oral. Los diluyentes líquidos, como el agua, se emplean en condición estéril para uso parenteral. Los diluyentes sólidos y/o los excipientes incluyen el almidón, la lactosa, el talco, el ácido esteárico, el estearato de magnesio, las pectinas y otras sustancias generalmente empleadas para estos fines. Los compuestos activos pueden emplearse también sin diluyentes o excipientes, colocándolos en las cápsulas usuales, tales como las cápsulas de gelatina u otros recipientes. El porcentaje de ingrediente activo en la composición puede variarse según la forma terapéutica particular. En general, las composiciones del invento deben contener por lo menos un 1%, y de preferencia del 5 al 75%, de la sustancia activa.

El invento se ilustra mediante los ejemplos que siguen.

E J E M P L O 1.

2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (II) a base de (I).

Procedimiento con bromo

Se disuelven en 30 cc de cloroformo anhidro 3 g de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (I); se enfría la solución hasta 10°C y se añaden con agitación 1,44 g de bromo, disueltos en 15 cc de cloroformo anhidro. Se observa una rápida absorción de bromo. La solución cloroformica se lava con agua, con bicarbonato sódico acuoso al 5%, luego con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad en vacío a temperatura inferior a 35°C. El residuo se cristaliza por dos veces en metanol acuoso.



263802

3

Se obtienen 1,6 g de (II), que funde a 102-104°C con descomposición

λ Etanol a 286 m μ (ϵ = 10,750).
max

EJEMPLO 2.

2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (II) a base de (I).

5.

Procedimiento con N-bromosuccinimida

1,59 g de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (I) se hacen reaccionar con 0,89 g de N-bromosuccinimida en 35 cc de CCl₄ hirviendo durante 30 minutos y bajo iluminación directa. Se enfría la mezcla, se la filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad en vacío a temperatura inferior a 35°C. El residuo se cristaliza en metanol acuoso. El producto funde a 102-104°C, tiene un máximo de absorción a 286 m μ y es idéntico al producto (II) obtenido según se ha descrito en el ejemplo 1.

10.

15.

EJEMPLO 3.

4-acetato de 2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IIa).

Ac-COCH₃ a base de (II)

20.

1 g de producto (II), disuelto en 8 g de piridina, se acetila de manera conocida con 1 g de anhídrido acético a temperatura ambiente. Se obtiene el producto (IIa) que funde a 80°C (recristalizado en éter/éter de petróleo).

λ Etanol a 251 m μ (ϵ = 14,000).
max



263802

3 E

E J E M P L O 4.

1,2-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (III) a base de (II).

5. A 2 g de 2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (II), disueltos en 30 cc de dimetilformamida, se añaden bajo nitrógeno y con agitación 2 g de bromuro lítico y 1,33 g de carbonato lítico. Se deja reaccionar la mezcla a 105°C durante 20 horas, Se enfría la solución y se la vierte en 200 cc de agua; el esteróide

10. se extrae con acetato de etilo y el extracto se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhídrido y se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en éter/éter de petróleo. Después de dos cristalizaciones, se obtienen 0,61 g de (III), que funde a 158-161°C

λ Etanol
max a 305 m μ (ϵ = 5,100)

$[\alpha]_D^{22} = +64 \pm 2^\circ$ (C = 1%
en cloroformo)

λ Etanol
max a 244 m μ (ϵ = 7,400)

15. E J E M P L O 5.

4-acetato de 1,2-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IIIa).

Ac = COCH₃, a base de (III)

20. 100 mg de 1,2-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (III), disueltos en 0,7 de piridina, se hacen reaccionar con 0,15 cc de anhídrido acético a temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas se diluye con agua la solu-

263802



ción, se extrae el esteróide con acetato de etilo, se lava el extracto orgánico con ácido clorhídrico acuoso al 5%, luego con agua, con bicarbonato sódico acuoso al 5% y por último con agua hasta neutralidad. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se cristaliza en éter/éter de petróleo. Se obtiene el producto (IIIa), que funde a 130-132°C.

5.

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{Etanol}} \quad \text{a } 246 \text{ m}\mu \quad (\epsilon = 11,300).$$

E J E M P L O 6.

4-acetato de 1,2-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IIIa).

10.

Ac = COCH₃ a base de (Ia) Ac = COCH₃

1 g. de 4-acetato de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (Ia) se hace reaccionar con 0,33 g de bióxido de selenio y 0,2 cc de ácido acético en 20 cc de butanol terciario, a 70°C, bajo nitrógeno y con agitación. Al cabo de 8 horas se añaden 0,33 g de bióxido de selenio y se prolonga la reacción durante otras 16 horas. Se evapora la mezcla en vacío hasta sequedad y el residuo se trata con acetato de etilo. Se lava la solución con sulfuro amónico acuoso al 7%, hidróxido amónico acuoso al 7%, agua, ácido clorhídrico acuoso al 5% y por último con agua hasta neutralidad. Se seca la solución sobre sulfato sódico anhidro y se la evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se recrystaliza en éter/éter de petróleo. Después de varias recrystalizaciones, se obtiene el producto (IIIa) (Ac = COCH₃), que funde a 130-132°C y es idéntico al que se obtiene procediendo según se ha descrito en el ejemplo 5.

15.

20.

25.



263802

E J E M P L O 7.

6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IV) a base de (I).

Procedimiento con cloro

5. A una solución de 2 g de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (I) en 10 c.c. de cloroformo anhidro se añaden 0,45 g de cloro disueltos en 3,4 c.c. de cloroformo anhidro. La solución clorofórmica se lava con agua, bicarbonato sódico acuoso al 5% y con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío hasta sequedad a temperatura inferior a 35°C. El residuo se trata con éter y el producto se filtra y se cristaliza en éter. Se obtienen 0,75 g de (IV), que funde a 156-159°C.

15. Etanol
 λ_{max} a 282 m μ ($\epsilon = 11,300$)
 $[\alpha]_D^{22} = -7 \pm 2^\circ$ (C = 1% en cloroformo).

E J E M P L O 8.

20. 6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IV) a base de (I)

Procedimiento con N-cloro-succinimida

25. 1,59 g de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (I) se hacen reaccionar con 0,67 g de N-clorosuccinimida en 35 c.c. de cloroformo hirviente, durante 30 minutos y bajo iluminación directa. Se enfría la mezcla, se la filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad a temperatura inferior a 35°C. El residuo se cristaliza en éter y se obtiene el producto (IV), que es idéntico al obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

30.

3 EN



263802

E J E M P L O 9

4-acetato de 6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona

(IVa).

Ac = COCH₃ a base de (IV)

5. 200 mg de 6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IV) se disuelven en 1 c.c. de piridina y se hacen reaccionar con 0,2 c.c. de anhídrido acético a temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas se diluye la solución con agua, se extrae el esteroide con acetato de etilo, se lava el extracto con ácido clorhídrico acuoso al 5%, con agua, con bicarbonato sódico acuoso al 5% y por último con agua hasta neutralidad. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío a temperatura inferior a 35°C. El residuo se cristaliza en éter. Se obtiene el producto (IVa) (Ac = COCH₃), que funde a 155-159°C.
- 10.
- 15.

Etanol
 λ a 245 m μ ($\epsilon = 11,700$).
 max

E J E M P L O 10

20. 6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (V) a base de (IV).

25. 1,1 g de 6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IV), disueltos en 26 c.c. de dimetilformamida, se hacen reaccionar con 0,70 g de cloruro lítico y 1,20 g de carbonato lítico, bajo nitrógeno, con agitación, a 105°C y durante 20 horas. Se enfría la solución y se la vierte en 200 c.c. de agua. Se extrae el esteroide con acetato de etilo, se lava con agua el extracto hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se decolora con carbón activado y se concentra hasta volumen reducido. La solución residual se filtra, se tra-
- 30.

263802³



ta con éter y el producto se filtra, se lava con éter y se cristaliza por dos veces en acetato de etilo.

Se obtienen 0,31 g de (V), que funde a 209-211°C.

5. Etanol
 λ a 319 μ ($\epsilon = 21,500$).
max

E J E M P L O 11

6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (Va).

Ac = COCH₃ a base de (V)

10. Por acetilación de (V), disuelto en piridina, con anhídrido acético, se obtiene el 4-acetato (Va) (Ac = COCH₃), que funde a 125-130°C.

15. Etanol
 λ a 289 μ ($\epsilon = 21,500$).
max

E J E M P L O 12

4-acetato de 6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (Va)

Ac = COCH₃ a base de (Ia) Ac = COCH₃

20. El producto Ia, disuelto en tolueno, se hace reaccionar con cloranilo en presencia de ácido para-toluensulfónico, según el procedimiento descrito por Dodson y colaboradores en la Descripción de la Patente Norteamericana 2,891,079. Después de cromatografía sobre Florisil (Marca Comercial Registrada), se obtiene el compuesto (Va) (Ac = COCH₃), que funde a 125-130°C.

25. Etanol
 λ a 289 μ ($\epsilon = 21,500$).
max

3 ENI



263802

E J E M P L O 13

4-acetato de 1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testos-
terona (VIa) Ac = COCH₃ a base de (Va) Ac = COCH₃.

5.

Por dehidrogenación, en forma conocida, de Va
(Ac = COCH₃), disuelto en butanol terciario, con bióxido de
selenio y ácido acético, según se describe en el Ejemplo 6,
se obtiene el producto (VIa) Ac = COCH₃, que funde a 166-169°C.

Etanol

λ a 225 m μ (ϵ = 12,800)

max

" " 252 m μ (ϵ = 3,600)

" " 305 m μ (ϵ = 12,000)

10.

E J E M P L O 14

1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (VI)

15.

a base de (VIa) Ac = COCH₃

Una solución de 1 g de 4-acetato de 1,2:6,7-dehidro-4-
hidroxi-17alfa-metil-testosterona en 20 c.c. de metanol se
hace hervir durante 1 hora en presencia de 1 g de bicarbona-
to potásico en 5 c.c. de agua. Se enfría la solución, se la
neutraliza con ácido acético diluido y se la vierte en agua.
El esteroide se extrae con acetato de etilo, se lava el extrac-
to con agua hasta neutralidad, se la seca sobre sulfato sódico
anhídrido y se la evapora hasta sequedad. El residuo cris-
taliza en éter. Se obtiene el producto (VI), que funde a
181-183°C.

20.

Etanol

λ a 232 m μ (ϵ = 11,800)

max

" " 348 m μ (ϵ = 8,400)

25.

3 E



263802

E J E M P L O 15

2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona

(VII) a base de (II)

5. 1,20 g de 2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testoste-
 rona, disueltos en 7,5 c.c. de cloroformo anhidro, se hacen
 reaccionar con 212 mg de cloro disueltos en 2,1 c.c. de clo-
 roformo anhidro, a 5°C y con agitación. Se observa una viva
 absorción de cloro. La solución clorofórmica se lava con
 10. agua hasta neutralidad. El extractose seca sobre sulfato só-
 dico anhidro y se evapora en vacío hasta sequedad a temperatu-
 ra inferior a 35°C. El residuo se cristaliza en éter por dos
 veces. Se obtiene el producto (VII), que funde a 175-185°C,
 con descomposición.

15.

Etanol
 λ a 293 m μ ($\epsilon = 9,500$).
 max

E J E M P L O 16

2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (VII)

20.

a base de (IV)

25. 2,07 g de 6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testoste-
 rona, disueltos en 15 c.c. de cloroformo anhidro, se hacen
 reaccionar con 0,95 g de bromo disueltos en 10 c.c. de cloro-
 formo anhidro, a 5°C y con agitación. Se observa una viva
 absorción de bromo. La solución clorofórmica se lava con agua,
 con bicarbonato sódico acuosos al 5% y por último con agua has-
 ta neutralidad. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhi-
 dro y se evapora en vacío hasta sequedad a temperatura inferior
 a 35°C. El residuo se trata con éter y se obtiene el producto
 30. bruto (VII), que funde a 155-165°C con descomposición. Pro *cis*- ✓

263802



talización en éter, el punto de fusión se remonta a 173-182° con descomposición.

Etanol
 λ a 293 m μ (ϵ = 9,300).
max

5.

E J E M P L O 17

1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (VI)
a base de (VII).

10.

2 g de 2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona, disueltos en 30 c.c. de dimetilformamida anhidra, se hacen reaccionar con 2,25 g de cloruro lítico, 2,25 g de bromuro lítico y 3,2 g de carbonato lítico, a 105°C durante 20 horas en atmósfera de nitrógeno y con agitación. Se enfría la solución y se la vierte en 200 c.c. de agua; el

15.

esteróide se extrae con acetato de etilo y el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza varias veces en éter y se decolora con carbón activado.

Se obtiene el producto (VI), que funde a 180-183°C.

20.

Etanol
 λ a 232 m μ (ϵ = 11,800)
max
" " 348 m μ (ϵ = 8,400).

E J E M P L O 18

25.

4-acetato de 1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (VIa) Ac = COCH₃ a base de (VI).

150 mg de 1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona, disueltos en 1 c.c. de piridina, se acetilan con 0,2 c.c. de anhídrido acético a temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas, se diluye con agua la solución y se extrae el este-

30.



253802 3 EN 5

róide con éter. El extracto orgánico se lava con ácido clorhídrico acuoso al 5%, con agua, con bicarbonato sódico acuoso al 5% y por último con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta volumen reducido. Se obtiene el producto (VIa) $Ac = COCH_3$, que después de cristalización en éter funde a 166-169°C.

Etanol

λ a 225 m μ ($\epsilon = 12,800$)
max

- 10. " " 252 m μ ($\epsilon = 3,600$)
- " " 305 m μ ($\epsilon = 12,000$)

E J E M P L O 19

2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (II) a base de (I).

- 15. Bromación en ácido acético.

0,63 g de bromo, disueltos en 7,15 c.c. de ácido acético anhidro, se añaden, a 5°C y con agitación, a una solución de 1,25 g de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (I) en 7 c.c. de ácido acético anhidro. Se vierte la solución en 70 c.c. de agua y se extrae con éter el esteróide. El extracto orgánico se lava con agua, con bicarbonato sódico acuoso al 5% y con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta volumen reducido. Se obtiene el producto (II), idéntico al preparado en la forma descrita en los Ejemplos 1 y 2.

25.

E J E M P L O 20

2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (II) a base de (IIa)

$Ac = COCH_3$

30.

Se deja reaccionar a temperatura ambiente, durante 18



horas, una mezcla de 0,5 g de 4-acetato de 2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IIa)

Ac = COCH₃, disueltos en 15 c.c. de metanol, y 0,5 g de bicarbonato potásico, disueltos en 5 c.c. de agua. Se neutraliza

- 5. la solución con ácido acético, se la vierte en agua y se extrae con éter de esteróide. El extracto se lava con agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad a baja temperatura. El residuo se cristaliza en éter. Se obtiene el producto (II), idéntico al obtenido en la forma descrita en los Ejemplos 1, 2 y 19.

Actividad farmacológica

La actividad anabólica y la androgénica de algunos productos de este invento se exponen a continuación comparándolas con las de la 17alfa-metil-testosterona y la 4-hidroxi-

- 15. 17alfa-metil-testosterona. Las propiedades anabólicas (miotrópicas) y androgénicas se han determinado en ratones machos castrados que pesaban de 30 a 40 g, conforme al método de Hershberg y colaboradores (proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 83, 1953, página 175). El aumento de peso del músculo elevador del ano se ha considerado como expresión de actividad anabólica, mientras que el aumento de peso de la glándula prostática se ha considerado como expresión de actividad androgénica. Los datos expuestos en la Tabla 1 siguiente se refieren al peso humedo de los órganos.

- 25. Para comparar la actividad anabólica y la androgénica de los esteróides ensayados, se estableció la relación siguiente:

Peso experimental del elevador del ano menos

Peso de control del elevador del ano

= Índice terapéutico (I.T.)

- 30. Peso experimental de la próstata menos



263802

Peso de control de la próstata

Los esteróides de administraron oralmente.

T A B L A 1

Actividad anabólica y androgénica (administración oral)

Esteróide	Dosis (mg/día)	Elevador del ano mg.	Prós-tata	I.T.
Controles castrados	-	8,6	9,3	-
17alfa-metil-testosterona	1	13,4	33,7	0,18
" " "	2	17,7	43,9	0,26
" " "	4	25,5	73,7	0,26
4-hidroxi-17-alfa-metil-testosterona	0,5	22,6	32,4	0,61
" " "	1	22,8	30,7	0,66
" " "	2	30,7	48,1	0,57
2xi-bromo-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (II)	0,5	19,2	22,0	0,83
1,2-dehidro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (III)	0,25	14,8	19,2	0,63
"	0,5	24,7	21,3	1,34
6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IV)	0,25	19,5	19,9	1,02
"	0,5	21,6	24,8	0,83
"	1	25,3	34,0	0,68
4-acetato de 6xi-cloro-4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona (IVa) Ac=COCH ₃	0,5	17,6	21,8	0,72
	1	21,9	26,4	0,77

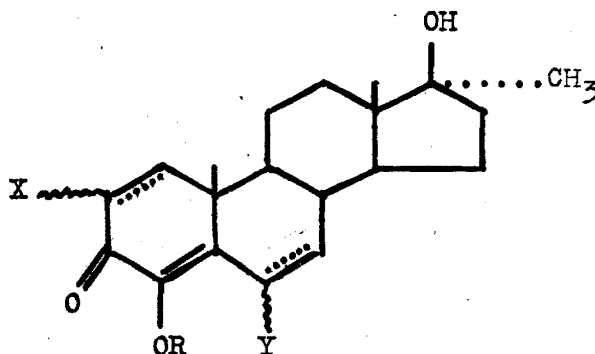


263802

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente italiana No. 111/60 del 4 de enero de 1.960.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados, terapéuticamente útiles, de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona, de la fórmula general
- 5.



en la que X = H, Br o está ausente cuando existe un enlace doble en la posición 1,2

Y = H, Cl o está ausente cuando existe un enlace doble en la posición 6,7

10.

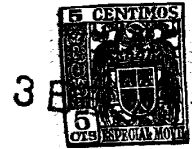
R = H, Ac

Ac = grupo acílico derivado de un ácido orgánico que contiene a lo sumo 9 átomos de carbono,

el cual comprende;

15.

a) la bromación en posición 2, que se lleva a cabo sobre 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas o sobre 6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas, con bromo o con N-bromosuccinimida en un disolvente orgánico halogenado tal como el CCl_4 , el $CHCl_3$ o el CH_2Cl_2 ,



- o en ácido acético, para obtener, respectivamente, las 2xi-bromo-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas o las 2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas;
5. b) la cloración en posición 6, que se lleva a cabo sobre 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas o sobre 2xi-bromo-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas, con cloro o con N-clorosuccinimida, en un disolvente orgánico halogenado tal como el CCl_4 , el CHCl_3 o el CH_2Cl_2 ,
10. o en ácido acético, para obtener, respectivamente las 6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas o las 2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi (o aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas;
15. c) la formación de los derivados 1,2-dehidro de la fórmula general antes mencionada, que se lleva a cabo, de manera conocida, ya sea por dehidrobromación de las 2xi-bromo-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas, ya sea por dehidrogenación de las 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas, para obtener las 1,2-dehidro-4-hidroxi-
20. (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas;
- d) la formación de los derivados 6,7-dehidro de la fórmula general antes mencionada, que se lleva a cabo, de manera conocida, ya sea por dehidrocloración de las 6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas, ya sea
25. por dehidrogenación de las 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas, para obtener las 6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas;
- e) la formación de los derivados 1,2,6,7-dehidro de la fórmula general antes mencionada, que se lleva a cabo, de
30. manera conocida, ya sea por dehidrohalogenación de las 2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas, ya sea por dehidrogenación de las 1,2-dehidro-

263802

3 EN



- 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas en posición 6,7, ya sea dehidrogenación de las 6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas en posición 1,2 para obtener las 1,2,6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosteronas;
5. f) la acilación del grupo 4-hidroxi de los nuevos esteróides de la fórmula general antes mencionada, que se lleva a cabo, de manera conocida, con el cloruro o el anhídrido de un ácido orgánico que tenga a lo sumo 9 átomos de carbono,
10. en presencia o no de aminas terciarias tales como la piridina, en cualquier etapa del proceso;
- g) la hidrólisis del grupo 4-aciloxi de los nuevos esteróides de la fórmula general antes mencionada, que se lleva a cabo, de manera conocida, con álcali, en cualquier etapa del proceso.
15. 2. Un procedimiento para preparar 2xi-bromo-4-hidroxi- (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende el bromar en la posición 2 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.
20. 3. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por efectuarse la bromación con bromo o con N-bromosuccinimida, en tetracloruro de carbono, cloroformo, bicloruro de metileno o ácido acético.
4. Un procedimiento para preparar 6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende el clorar en la posición 6 4-hidroxi- (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.
25. 5. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por efectuarse la cloración con cloro o con N-clorosuccinimida, en tetracloruro
- 30.

263802

3 EN



de carbono, cloroformo, bicloruro de metileno o ácido acético.

5. 6. Un procedimiento para preparar 2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende el bromar en la posición 2 6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

10. 7. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 6, caracterizado por efectuarse la bromación con bromo o con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono, cloroformo, bicloruro de metileno o ácido acético.

15. 8. Un procedimiento para preparar 2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende el clorar en la posición 6 2xi-bromo-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

20. 9. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 8, caracterizado por efectuarse la cloración con cloro o con N-clorosuccinimida en tetracloruro de carbono, cloroformo, bicloruro de metileno o ácido acético.

25. 10. Un procedimiento para preparar 1,2-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende la dehidrobromación de 2xi-bromo-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

30. 11. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 10, caracterizado por efectuarse la dehidrobromación con bromuro lítico y carbonato lítico en dimetilformamida bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura de 80 a 110°C durante 10 a 30 horas.

12. Un procedimiento para preparar 1,2-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende

263802³



la dehidrogenación de 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

5. 13. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 12, caracterizado por efectuarse la dehidrogenación con bióxido de selenio en butanol terciario.

14. Un procedimiento para preparar 6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona que comprende la dehidrocloración de 6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

10. 15. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 14, caracterizado por efectuarse la dehidrocloración con cloruro lítico y carbonato lítico en dimetilformamida.

15. 16. Un procedimiento para preparar 6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende la dehidrogenación de 4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

20. 17. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 16, caracterizado por efectuarse la dehidrogenación con cloranilo en tolueno caliente.

25. 18. Un procedimiento para preparar 1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende la dehidrogenación en la posición 6,7 de 1,2-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

19. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 18, caracterizado por efectuarse la dehidrogenación con cloranilo en tolueno caliente.

30. 20. Un procedimiento para preparar 1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que



263802³ EN 15

comprende la dehidrogenación en la posición 1,2 de 6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

5. 21. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 20, caracterizado por efectuarse la dehidrogenación con bióxido de selenio en butanol terciario.

10. 22. Un procedimiento para preparar 1,2:6,7-dehidro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona, que comprende la dehidrohalogenación de 2xi-bromo-6xi-cloro-4-hidroxi (o 4-aciloxi) -17alfa-metil-testosterona.

23. Un procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 22, caracterizado por efectuarse la dehidrohalogenación con bromuro lítico, cloruro lítico y carbonato lítico en dimetilformamida.

15. 24. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados, terapéuticamente útiles, de 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 27 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de enero de 1.961.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p.a .

JAI ME IBERN ENRALLLES

P.P.