

PATENTE DE INVENCIÓN

268561

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN METODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE LAS SERIES ANDROSTANO"

-----

Solicitante: LØVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED, de nacionalidad danesa, domiciliada en 11 Ballerup Byvej - BALLERUP (Dinamarca).-

Inventor: D. Poul BORREVANG, domiciliado en 98 Tæbyvej, Vanløse, Copenhague (Dinamarca).-

-----

268561

La presente invención se relaciona con un método para producir nuevos derivados esteroides terapéuticamente utilizables de la serie del androstano.

5. Específicamente la presente invención se relaciona con un método para producir compuestos que son 3- ó 17-hemiacetales ó 3,17-dihemiacetales de ciertos esteroides de la serie del androstano, así como con ésteres de dichos hemiacetales o dihemiacetales.

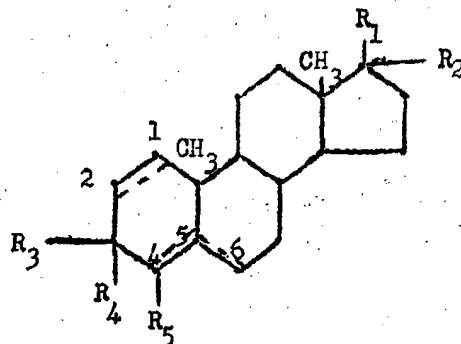
Los derivados producidos de acuerdo con el método de la presente invención pueden representarse mediante la fórmula general:

10.

3208

FD/EM

15.



(I)

268561

donde  $R_1$  es hidrógeno o un grupo alifático inferior saturado o no saturado, que contiene de preferencia no más de 3 átomos de carbono,  $R_2$  es un grupo  $\beta$ -hidroxilo, o un grupo que puede transformarse a un grupo  $\beta$ -hidroxilo, o un radical conectado en la posición  $\beta$  a la molécula de esteroide y que tiene la fórmula:

5.



10. donde  $R_6$  es un radical alifático, que puede contener, como substituyentes, uno o más átomos de halógeno, grupos aromáticos incluyendo un grupo fenoxilo, y grupos heterocíclicos, y  $R_7$  es un grupo hidroxilo o un grupo éster, mientras que en la fórmula (I)  $R_3$  y  $R_4$  pueden representar conjuntamente un átomo de oxígeno o  $R_3$  es hidrógeno y  $R_4$  un grupo  $\alpha$ - ó  $\beta$ -hidroxilo, o un grupo que puede transformarse a un grupo  $\alpha$ - ó  $\beta$ -hidroxilo, siempre que  $R_2$
15. no sea el radical de la fórmula general (II),  $R_4$  debe ser dicho radical teniendo  $R_6$  y  $R_7$  el significado definido más arriba,  $R_5$  en la fórmula general (I) es hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, y además puede estar presente una doble unión ya sea entre los átomos de carbono 1 y 2, 4 y 5, o 5 y 6 o, si está presente una doble ligadura entre los átomos de carbono 1 y 2, puede haber otra doble unión presente entre ya sea los átomos
20. de carbono 4 y 5, o 5 y 6, siempre que  $R_1$  y  $R_5$  sean hidrógeno, y  $R_3$  y  $R_4$  representan conjuntamente un átomo de oxígeno, y está presente una doble unión entre los átomos de carbono 4 y 5, no estando presente doble unión entre los átomos de carbono 1 y 2, mientras que el grupo hemiacetal no debe ser un grupo cloral hemiacetal.
- 25

26 8561

Por consiguiente, la preparación del testosterona-cloral-hemiacetal y sus ésteres se encuentra fuera del alcance de la presente invención.

5. Se describió con anterioridad un método para producir éstos últimos compuestos, que poseen las propiedades anabólicas y androgénicas de la testosterona, pero que manifiestan mayor potencia que la misma testosterona, como así también sus ésteres hasta ahora conocidos.

10. De acuerdo con ensayos realizados con respecto a la presente invención, se comprobó ahora que cuando se transforma el grupo 3- ó 17-hidroxilo, o tanto el grupo 3- como el grupo 17-hidroxilo, de ciertos esteroides de la serie del androstano, a grupos hemiacetal o grupos de éster de hemiacetal, cuyo componente aldehído puede ser cloral como así también otros aldehídos, la actividad del componente esteroide en cuestión se conservará o mejorará y, en lo que se refiere a otras actividades, puede cambiar la relación entre tales actividades del componente esteroide. Además, se ha comprobado que los ésteres de hemiacetal producidos de acuerdo con el método  
15. de la presente invención resultan ventajosos por el hecho de que se los puede usar en la producción de terapéuticos para fines particulares.

20. Sin embargo, se deberá prestar especial atención al cambio de la relación entre la actividad anabólica y la actividad androgénica de algunos esteroides contenidos en ciertos hemiacetales y ésteres de hemiacetal producidos de acuerdo con la presente invención, viéndose reforzada la actividad anabólica en comparación con la actividad androgénica.

25. Por consiguiente, se puede usar estos derivados en el tratamiento de pacientes quirúrgicos a fin de abreviar el período de convalecencia sin que se produzcan efectos secundarios producidos por la actividad andro-

3561

génica del componente esteroide contenido en el derivado que se usa.

Por ejemplo, por hemiacetalización de testosterona con butil clorral o fenoxiacetaldehído, ha sido posible cambiar la relación entre dichas actividades, según se muestra en la Tabla I, en la cual la columna A ilustra

5. la actividad androgénica del testoteron-17-butilclorral-hemiacetal, testoteron-17-fenoxiacetaldehído-hemiacetal y acetato de testosterona-17-fenoxiacetaldehído-hemiacetal, respectivamente, en comparación con la actividad del 17-propionato de testosterona, la columna B ilustra la actividad anabólica de las mismas sustancias comparadas también con la del 17-propionato de testosterona, y la columna C ilustra la relación entre las actividades en cuestión.

TABLA I

15.	Substancia	Actividad		C Relación Anaból./ Androg.
		A Andro- génica	B Anabó- lica	
	Propionato de testosterona	100	100	1,0
	Testosterona-butilclorral-hemiacetal	71	95	1,34
	Testosterona-fenoxiacetaldehído-hemiacetal	10	33	3,3
20.	Zcetato de testoteron-17-fenoxiacetaldehído-hemiacetal	80	130	1,63

Las actividades androgénicas y anabólicas descriptas en la Tabla I se determinan pesando vesiculae seminalis + próstata y levator ani, respectivamente, de grupos de ratas machos disecadas y castradas que fueron pre-tratadas con una inyección subcutánea del esteroide en cuestión, 10 días antes de matarlas. Las cantidades de la columna A y de la columna B en la Tabla I expresan las actividades porcentuales de los derivados en comparación

268561

con las correspondientes al propionato de testosterona.

5. Por otra parte, se puede obtener un efecto androgénico prolongado, superior al conocido por el uso de ésteres de testosterona cuando se los administra bajo la forma de una inyección subcutánea de una suspensión acuosa de cristales, substituyendo por ejemplo el éster de testosterona de éstas preparaciones por acetato de testosterona-bromal-hemiacetal.

10. Como ejemplo ilustrativo de este efecto, se puede mencionar que una simple inyección de una suspensión acuosa de cristales de acetato de testosterona-bromal-hemiacetal, prolonga su actividad durante un período de tiempo superior a 8 semanas, período después del cual el peso medio de próstata + vesiculae seminalis obtenido de 10 ratas machos castradas que habían sido pretratadas con dicha preparación, alcanza a 94 mg, indicando así un favorable efecto androgénico prolongado, puesto que el peso medio de dichas glándulas obtenidas de un grupo de animales testigo que habían sido pretratados con una correspondiente cantidad de isobutirato de testosterona, también en la forma de una sola inyección de una suspensión acuosa de cristales, alcanzó a solamente 77 mg.

20. Por consiguiente, en una manera particular de llevar a la práctica la presente invención, se puede preparar nuevos y terapéuticamente valiosos derivados esteroides, que contienen como componente esteroide los bien conocidos androstanos o androstenos que, ellos mismos, ejercen una actividad terapéutica, por ejemplo la testosterona, 4-cloro- y 4-hidroxitestosterona, 1-dehidro-testosterona, 17 $\alpha$ -metil-testosterona, androstano-3-ona-17-ol, y 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsten-3,17-diol y esteroides similares de la serie del androstano.

25.

Sin embargo, la presente invención se refiere en general a la provisión de un método para producir los hemiacetales o ésteres de hemiacetal de acuerdo con las fórmulas (I) y (II) indicados más arriba, y no queda limitada por los componentes esteroides particulares mencionados más arriba.

5. En el método de la presente invención, se hace reaccionar un compuesto esteroide de la serie del androstano que contiene por lo menos un grupo hidroxilo libre ya sea en la posición 3 o en la posición 17 o grupos hidroxilo tanto en la posición 3 como en la posición 17 y que contiene los otros sustituyentes y dobles uniones del sistema de anillo esteroide del derivado que se desea producir, con un aldehído alifático que puede contener, como sustituyentes, uno o más átomos de halógeno, grupos aromáticos que incluyen un grupo fenoxilo, o grupos heterocíclicos, o con un derivado reactivo de un aldehído de ésta clase, después de lo cual se aísla y se purifica el hemiacetal o dihemiacetal, así formado o, si se desea obtener ésteres,
10. el hemiacetal o dihemiacetal formado por la reacción presente, se hace reaccionar adicionalmente con un agente acilante que contiene el grupo acilo que corresponde al ácido con el cual se debe esterificar dicho hemiacetal o dihemiacetal.
- 15.

20. Se puede llevar a cabo la reacción en soluciones diluidas, por ejemplo disolviendo el esteroide en cuestión en un solvente apropiado y agregando el aldehído, o se puede usar el mismo aldehído como solvente, después de lo cual se deja reposar la mezcla a una temperatura apropiada durante el período de tiempo necesario para llevar a cabo la reacción deseada. Si la temperatura es aproximadamente 20 °C, se puede completar la reacción en unas pocas horas o por reposo durante la noche.
- 25.

Según se sabe, se puede hacer reaccionar aldehidos y alcoholes bajo condiciones apropiadas de manera de producir acetales o hemiacetales con altos rendimientos, y se puede usar muchos aldehidos en el método de la presente invención. Se sabe además que, por reacción con agua, algunos aldehidos se transforman a hidratos en analogía con la formación de acetales o hemiacetales, de manera que los aldehidos capaces de formar hidratos son por lo general capaces de formar fácilmente acetales o hemiacetales.

Sin embargo, los aldehidos preferidos en el método de la presente invención son el cloral, bromal, fluoral u otros aldehidos halogenados, por ejemplo butil cloral ( $\alpha, \beta$ -tricloro-butiraldehido), y los aldehidos alifáticos substituidos aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo fenoxiacetaldehido y piridinaldehido.

Se puede usar el aldehido como tal o bajo la forma de un derivado reactivo del aldehido en cuestión, para lo cual son particularmente apropiados los hidratos. Así, por ejemplo, se puede substituir el cloral, fluoral y bromal, respectivamente, por hidrato de cloral, hidrato de fluoral o hidrato de bromal.

En el método de la presente invención se puede agregar el aldehido en cantidades equivalentes a los grupos hidroxilo reactivos presentes en la molécula del esteroide, o se puede agregar un exceso del aldehido. A este respecto se debe mencionar que si el compuesto esteroide, usado como material de partida, contiene grupos hidroxilo tanto en la posición 3 como en la posición 17, y si la reacción se lleva a cabo en presencia de un exceso del aldehido y durante el período de tiempo necesario para llevar a cabo el grado deseado de reacción, la hemiacetalización puede producirse

tanto en la posición 3 como en la posición 17 de la molécula del esteroide.

Al llevar a cabo la reacción, el esteroide usado como material de partida se disolverá por lo general en la mezcla de reacción después de sacudir durante un breve tiempo. Durante la reacción, se puede precipitar el hemiacetal o el dihemiacetal, o se le puede precipitar después de concluida la reacción mediante el agregado, a la mezcla, de un componente que reduce la solubilidad del producto de reacción. El producto así formado puede recuperarse, por ejemplo por filtración, después de lo cual se lo puede purificar adicionalmente por recristalización, o se le puede transformar a un éster mediante un proceso de acilación llevado a cabo en la manera conocida.

En ciertos casos, se facilita el procedimiento de purificación por esterificación de los grupos hidroxilo libre contenidos en los grupos hemiacetal antes de la cristalización, siendo los ésteres capaces en muchos casos de cristalizar con más facilidad que los correspondientes hemiacetales o dihemiacetales libres.

Corresponde sin embargo hacer notar en particular que, aunque los hemiacetales libres son compuestos más bien estables y se los puede usar como tales, se los usa de preferencia bajo la forma de sus ésteros que, en presencia de agua, son más estables que los hemiacetales libres mismos.

Además, ciertos ésteres tienen propiedades que son útiles para fines terapéuticos especiales, dependiendo en muchos casos la actividad fisiológica de un compuesto esteroide de la forma de administración que se usa.

Por ejemplo, por esterificación de los grupos hidroxilo libre del grupo o grupos hemiacetal, se puede formar ésteres levemente solubles en agua que tienen propiedades particularmente favorables con respecto a efectos

278561

- 9 -

prolongados, según se mencionó más arriba.

Por otra parte, por esterificación de los grupos hidroxilo libre del grupo o grupos hemiacetal, por ejemplo con aminoácidos o uno de los grupos carboxilo del ácido succínico, se produce ésteres cuyas sales, con

5. ácidos o bases, respectivamente, son fácilmente solubles en agua.

El grupo ácido preferido como constituyente de estos ésteres de hemiacetal, tal como se los produce de acuerdo con el método de la presente invención, pueden ser por ejemplo los grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, ciclopentil-propionilo, fenil-propionilo, e-

10. nantilo, glicilo, succinilo, glutarilo y otros grupos similares.

Se ilustrará ahora la presente invención mediante los siguientes ejemplos.

#### EJEMPLO I

##### 4-cloro-testosterona-17-cloral-hemiacetal

15. Se agrega 1,6 g de 4-cloro-testosterona a una solución de 1,0 g de cloral anhidro en 15 ml de benceno seco y se hace hervir la mezcla bajo reflujo durante 1 hr. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente, se cristaliza un producto a partir de la solución rascando la pared del recipiente con una espátula. Se filtra este producto y se le lava

20. con benceno. Después de secar a la temperatura ambiente, se obtiene 1,1 g de la substancia seca. Después de recristalización a partir de benceno, la substancia tiene p.f. = 120-122 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 255 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon$  = 13.700.

Calculado para  $C_{21}H_{28}Cl_4O_3$ ,  $C_6H_6$ :

25. Hallado: C, 59,14; H, 6,25; Cl 25,86 %  
C, 59,28; H, 6,30; Cl, 25,86 %

EJEMPLO II

268561

4-hidroxi-testosterona-17-cloral-hemiacetal

5. Se disuelve 1,5 g de 4-hidroxi-testosterona en 5 ml de cloral anhidro. Después de reposar durante 45 min a la temperatura ambiente se agrega éter y se lava la solución tres veces con agua. Después de secar la fase etérea sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se la evapora bajo presión reducida sobre baño de vapor hasta pequeño volumen. Agregando éter de petróleo se cristaliza una substancia. Después de filtrar y secar a la temperatura ambiente, se obtiene 1,0 g de la substancia deseada que tiene p.f. = 153-154 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 278 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon = 12.3000$ .
- 10.

EJEMPLO III

17 $\alpha$ -metil-testosterona-17-cloral-hemiacetal

15. A la temperatura ambiente se disuelve 3,0 g de 17 $\alpha$ -metil-testosterona en 15 ml de cloral anhidro. Después de reposar durante la noche se filtra los cristales precipitados y se los lava con éter de petróleo. Se seca la torta de filtro a la temperatura ambiente, obteniendo así 1,4 g de la substancia deseada. Por evaporación del licor madre a sequedad bajo presión reducida sobre baño de vapor, y agregado de acetona y éter de petróleo, se aísla 1,0 g más de la substancia. Después de purificación resolviendo el producto en cloroformo y precipitación por agregado de éter de petróleo, se obtiene la substancia deseada con p.f. = 170-174 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 241 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon = 16.6000$ .
- 20.

Calculado: C 58,74; H, 6,95; Cl, 23,64 %

Hallado: C, 58,69; H, 6,71; Cl, 23,80 %

268561

EJEMPLO IV

Acetato de 17 $\alpha$ -metil-testosterona-cloral-hemiacetal

5. Se disuelve 3,0 g de 17 $\alpha$ -metil-testosterona-cloral-hemiacetal, preparado en la manera descrita en el Ejemplo III, en una mezcla de 9 ml de piridina y 9 ml de anhídrido acético, después de lo cual se deja reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 hr. Se evapora entonces la mezcla de reacción a sequedad bajo presión reducida y se recristaliza el residuo, así obtenido, a partir de metanol, obteniéndose de esta manera la substancia deseada con p.f. = 163-165 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 m $\mu$ ,  $E = 16.3000$ .
10. Calculado: C, 58,60; H, 6,76; Cl, 21,63 %  
Hallado: C, 58,74; H, 6,91; Cl, 21,62 %

EJEMPLO V

Androstano-3-ona-17-ol-17-cloral-hemiacetal

15. A 2,9 g de androstano-3-ona-17-ol se agrega una solución de 1,7 g de cloral anhídrido en 30 ml de benceno seco. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 30 min, se obtiene una solución clara y se comienza a separar una substancia. Después de reposar durante otras 2 hr, se filtra la substancia y se la lava con una pequeña cantidad de benceno. Después de secar a la temperatura ambiente, se obtiene 2,1 g de la substancia deseada. Por recristalización a partir de acetato de etilo se obtiene una substancia que tiene p.f. = 187-189 °C.
20. Calculado: C, 57,60; H, 7,14; Cl, 24,30 %  
Hallado: C, 57,53; H, 7,11; Cl, 24,15 %

268561

EJEMPLO VI

Acetato de androstano-3-ona-17-ol-17-cloral-hemiacetal

5. Después del procedimiento descrito en el Ejemplo IV, se acetila el androstano-3-ona-17-ol-17-cloral-hemiacetal, preparado de acuerdo con el Ejemplo V, obteniéndose así el compuesto deseado que tiene p.f. = 136-138 °C.

Calculado: C, 57,56; H, 6,93; Cl, 22,17 %

Hallado: C, 57,70; H, 7,12; Cl, 22,22 %

EJEMPLO VII

10. 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3,17-diol-3-cloral-hemiacetal

A 3,0 g de 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3,17-diol se agrega una solución de 2,0 g de cloral anhidro en 30 ml de cloroformo. Después de sacudir durante aproximadamente 30 min, se dispone la mezcla parcialmente solidificada sobre un filtro con succión y se lava con una pequeña cantidad de éter de petróleo. Después de secar a la temperatura ambiente, se obtiene 2,8 g de la substancia deseada que tiene p.f. = 172-173 °C.

Calculado: C, 58,48; H, 7,36; Cl, 25,54 %

Hallado: C, 58,46; H, 7,49; Cl, 23,70 %

EJEMPLO VIII

20. Testosterona-17-fenoxiacetaldehido-hemiacetal

A 2,9 g de testosterona se agrega una solución de 1,7 g de fenoxiacetaldehido en 10 ml de benceno seco. Después de sacudir la mezcla durante aproximadamente 15 min, se obtiene una solución clara y, luego de reposar durante aproximadamente 1 1/2 hr, se separa una substancia sólida. Después de reposar durante otras 2 hr, se filtra la substancia. Por lavado

25.

con benceno y secado a la temperatura ambiente, se obtiene 1,5 g de la substancia deseada; por recristalización a partir de acetato de etilo la substancia tiene p.f. = 145-146 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 223 y 241 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon$  = 15.600 y 17.500.

5.      Calculado: C, 76,38; H, 8,54 %

        Hallado: C, 76,46; H, 8,58 %

EJEMPLO IX

Acetato de testosterona-17-fenoxiacetaldehído-hemiacetal

Se disuelve 4,7 g de testosterona-17-fenoxiacetaldehído-hemiacetal en 40 ml de piridina seca y se enfría a 0 °C, después de lo cual se agrega por gotas 2,5 ml de cloruro de acetilo. Después de reposar a +2 °C durante 3 hr, se vierte la mezcla en una mezcla de éter y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> mientras se agita vigorosamente. Después de agitar durante 10 min, se separa la fase etérea, se la lava con agua dos veces, se seca y se evapora bajo presión reducida sobre baño de agua. Agregando metanol se cristaliza el residuo. Se filtra los cristales y se los seca a la temperatura ambiente, obteniéndose así 3,3 g de la substancia deseada. Por recristalización a partir de metanol, la substancia tiene p.f. = 131-132 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 241 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon$  = 17.500.

20.      Calculado: C, 74,65; H, 8,21 %

        Hallado: C, 74,81; H, 8,32 %

EJEMPLO X

Formiato de testosterona-fenoxiacetaldehído-hemiacetal

A una temperatura de +2 °C se suspende 1,4 g de testosterona-fenoxiacetaldehído-hemiacetal en 10 ml de piridina. Mientras se agita, se va

25.

agregando una mezcla, preparada con 24 hr de anticipación, de 22,5 ml de anhídrido acético y 8,3 ml de ácido fórmico. El compuesto esteroide no se disuelve en la mezcla y se agita vigorosamente la mezcla de reacción durante 5 hr a una temperatura de +2 °C. Se filtra luego el compuesto sólido suspendido en la mezcla de reacción, obteniéndose así 1,2 g del compuesto deseado que, después de recristalización a partir de dimetilformamida, tiene p.f. = 210-212 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 241 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17.200.

Calculado: C, 74,30; H, 8,02 %

10. Hallado: C, 74,27; H, 8,19 %

#### EJEMPLO XI

##### 1-Dehidro-testosterona-17-cloral-hemiacetal

15. Se disuelve 2,9 g de 1-dehidro-testosterona en 10 ml de ácido acético glacial, y se agrega 1,7 g de cloral anhídrido disuelto en 5 ml de ácido acético glacial. Después de reposar durante 1 hr a la temperatura ambiente, se agrega una pequeña cantidad de éter y, agregando suficientemente éter de petróleo a la solución, se precipita una substancia aceitosa. Después de sacudir y dejar reposar durante un instante, se separa por decantación la fase homogénea. Se lava luego el residuo aceitoso con éter de petróleo, y subsiguientemente se decanta el éter de petróleo. Se repite una vez más este procedimiento. Finalmente se disuelve el residuo aceitoso en acetona y se deja reposar la solución a +2 °C hasta que la substancia cristaliza. 20. Por filtración y secado de la torta de filtro, se obtiene 1,0 g de la substancia deseada con p.f. = 165-167 °C.

268561

EJEMPLO XII

Acetato de 1-dehidro-testosterona-17-cloral-hemiacetal

5. Se disuelve 800 mg del compuesto describe en el Ejemplo XI en una mezcla de 3 ml de anhídrido acético y 3 ml de piridina. De esta manera se disuelve la substancia y, en el curso de unos pocos minutos, la solución se hace parcialmente sólida. Después de reposar durante 1 hr, se filtra la substancia así precipitada. Después de secar, se obtiene 600 mg de la substancia deseada que tiene p.f. = 223-224 °C, después de recristalización a partir de acetona. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 244 mμ
10. (en etanol),  $\epsilon = 16.500$ .

Calculado: C, 58,05; H, 6,14; Cl, 22,36 %

Hallado: C, 58,05; H, 6,11; Cl, 22,40 %

EJEMPLO XIII

Testosterona-17-(piridina-4-aldehido)hemiacetal

15. Se disuelve 3,0 g de testosterona, aproximadamente a 50 °C, en 5 ml de piridina-4-aldehido. Después de reposar a la temperatura ambiente durante aproximadamente 17 hr se separan los cristales. Luego se agrega éter y se filtra la substancia, lavándola con éter. Después de secar se obtiene 2,9 g de la substancia deseada. Por recristalización a partir de dimetilformamida, la substancia tiene p.f. = 129-130 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 241 mμ (en etanol),  $\epsilon = 18.100$ .
- 20.

Calculado: C, 75,91; H, 8,41; N, 3,54 %

Hallado: C, 75,80; H, 8,45; N 3,51 %

EJEMPLO XIV

25.

Testosterona-cloral-hemiacetal

8561

Se disuelve 3,0 g de testosterona en 25 ml de cloroformo, y se agrega 1 ml de fluoral anhidro a una temperatura de -80 °C. Después de reposar durante 3 hr a la temperatura ambiente, se lava tres veces la mezcla con agua y se seca la fase de cloroformo, evaporándola a sequedad bajo presión reducida sobre baño de vapor. Mediante el agregado de acetato de etilo se cristaliza el residuo. Se filtra la substancia y, después de secar, se obtiene 1,8 g de la substancia deseada. Después de recrystalizar a partir de acetato de etilo, la substancia tiene p.f. = 156-160 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 241 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 17.600).

10.       Calculado: C, 65,27; H, 7,56 %

          Hallado: C, 65,32; H, 7,69 %

EJEMPLO XV

Acetato de testosterona-17-fluoral-hemiacetal

A 1,8 g del compuesto descrito en el Ejemplo XIV se agrega una mezcla de 5 ml de piridina seca y 5 ml de anhídrido acético. Después de reposar durante 17 hr a la temperatura ambiente, se evapora la mezcla bajo presión reducida hasta pequeño volumen sobre baño de vapor. Mediante el agregado de metanol se cristaliza el residuo. Se filtra los cristales, se los lava con un pequeño volumen de metanol y se los seca a la temperatura ambiente, con lo cual se obtiene 1,0 g del compuesto deseado. Por recrystalización a partir de metanol, la substancia tiene p.f. = 112-115 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon$  = 17.200.

          Calculado: C, 64,47; H, 7,29 %

          Hallado: C, 64,38; H, 7,21 %

288561

EJEMPLO XVI

1-dehidro-testosterona-17-fluoral-hemiacetal

- A una suspensión de 1,0 g de 1-dehidro-testosterona en 5 ml de benceno seco se agrega, a la temperatura ambiente 1 ml de fluoral anhidro
5. a una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$ . Después de secudir durante un instante, se forma una solución clara que se deja reposar durante aproximadamente 17 hr. Después de evaporar hasta pequeño volumen bajo presión reducida sobre baño de agua, se agrega ácido acético al residuo que así cristaliza. Después de filtrar los cristales, se lava la torta de filtro con una pequeña cantidad
10. de éter frío y se seca a la temperatura ambiente, obteniéndose 220 mg de la substancia deseada que tiene p.f. =  $186-188^{\circ}\text{C}$ .

EJEMPLO XVII

1-dehidro-testosterona-17-fluoral-hemiacetal

- A 5,0 g de 1-dehidro-testosterona se agrega, a la temperatura ambiente, 10 ml de hidrato de fluoral, y se agita la mezcla durante 20 hr.
15. De esta manera se forma una solución clara a partir de la cual comienzan a separarse cristales. Se los filtra, se los lava con una pequeña cantidad de éter frío, y se los seca, obteniéndose así 2,1 g de la substancia deseada que tiene p.f. =  $181-184^{\circ}\text{C}$ . Por recrystalización a partir de una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano, el punto de fusión de la substancia aumenta
20. a  $187-189^{\circ}\text{C}$ . El espectro ultravioleta muestra un máximo a  $244\text{ m}\mu$  (en etanol),  $\epsilon = 17.000$

Calculado: C, 65,51; H, 7,08 %

Hallado: C, 65,55; H, 7,17 %

EJEMPLO XVIII

Acetato de 1-dehidro-testosterona-17-fluoral-hemiacetal

- Se disuelve 1,0 g del compuesto en los Ejemplos XVI y XVII, en una mezcla de 2,5 ml de anhídrido acético y 2,5 ml de piridina seca. Después de reposar durante aproximadamente 17 hr a la temperatura ambiente, se vierte la solución en agua enfriada con hielo. Se extrae la mezcla con un solvente que consista en 100 ml de éter y 20 ml de cloruro de metileno, y se lava subsiguientemente la fase etérea con  $H_2SO_4$  0,5 N enfriado con hielo, después de lo cual se lava con una solución saturada de  $NaHCO_3$  y finalmente con agua. Se seca la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  y se evapora a sequedad bajo presión reducida sobre baño de agua, recristalizándose el residuo sólido a partir de ciclohexano, y después de secar a la temperatura ambiente el producto así obtenido alcanza a 564 mg que tiene p.f. = 137 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 243  $m\mu$  (en etanol),  $\epsilon = 16.700$ .
15.      Calculado: C, 64,77; H, 6,85 %  
          Hallado:   C, 64,89; H, 6,83 %

EJEMPLO XIX

$\alpha$ -fenoxi-isobutirato de 1-dehidro-testosterona-17-fluoral-hemiacetal

- Se disuelve 1,5 g de 1-dehidro-testosterona-17-fluoral-hemiacetal en una mezcla de 3 ml de piridina seca y 5 ml de benceno seco. Se enfría la solución en un baño de hielo y, bajo agitación, se agrega por gotas una solución de 2,5 ml de cloruro  $\alpha$ -fenoxi-isobutírico en 5 ml de benceno seco. Después de reposar durante 17 hr a la temperatura ambiente, se agrega 150 ml de éter y 25 ml de acetato de etilo y, luego de decantar a partir del residuo, se lava la solución con 2 X 25 ml de  $H_2SO_4$  0,5 N enfriado con hielo,
- 25.

268561

- 3 X 25 ml de NaOH 0,5 N enfriado con hielo y dos veces con agua. Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evapora la solución bajo presión reducida sobre baño de agua hasta que queda un residuo de la consistencia de un jarabe. Se disuelve el residuo en acetona y se cromatografía a través de una columna de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutro. Después de destilar la acetona, cristaliza el residuo por agregado de metanol. Se filtra la substancia, se la lava con éter de petróleo y se seca al aire, suministrando así 364 mg de la substancia deseada, de p.f. = 130-131 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 244 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon = 16.700$ .

10.

EJEMPLO XX

Isobutirato de testosterona-17-fluoral-hemiacetal

- Se disuelve 725 mg de testosterona-17-fluoral-hemiacetal en una mezcla de 2,1 ml de piridina seca y 2,1 ml de anhídrido isobutírico. Después de reposar durante 17 hr a la temperatura ambiente, se evapora la solución bajo presión reducida sobre baño de vapor hasta la consistencia de un jarabe. Al residuo, que se cristaliza por reposo, se agrega éter de petróleo enfriado con hielo y se filtra el residuo, lavándolo con una pequeña cantidad de éter de petróleo. Por recristalización a partir de 70 % de metanol acuoso y secado a la temperatura ambiente, se obtiene 165 mg de la substancia deseada que tiene p.f. = 114-116 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 m $\mu$  (en etanol),  $\epsilon = 16.300$ .

20.

EJEMPLO XXI

17 $\alpha$ -etinil-testosterona-17-cloral-hemiacetal

- Se suspende 2,0 g de 17 $\alpha$ -etinil-testosterona en 10 ml de cloral anhidro, y se calienta la mezcla hasta que se disuelve el esteroide. Luego

25.

208561

se deja reposar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 3 días. Luego se evapora la mezcla bajo presión reducida hasta sequedad y el residuo recristaliza a partir de acetato de etilo, obteniéndose así 1,8 g de la sustancia deseada que, luego de otra recristalización a partir de acetona, tiene p.f. = 210-212 °C, El espectro ultravioleta muestra un máximo a 241 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17.100.

Calculado: C, 60,07; H, 6,36; Cl, 23,13 %

Hallado: C, 60,20; H, 6,38; Cl, 23,02 %

#### EJEMPLO XXII

##### Testosterona-17-bromal-hemiacetal

10.

A una mezcla de 3,2 g de bromal y 10 ml de benceno seco se agrega 2,9 g de testosterona bajo agitación y, en el curso de unos pocos minutos, se disuelve el esteroide. Después de agitación adicional comienza a precipitarse una sustancia a la cual se filtra después de 15 min de reacción. Se lava la torta de filtro con una mezcla de benceno/éter de petróleo (1:1) y se seca a la temperatura ambiente, obteniéndose 2,2 g de la

15.

sustancia deseada que tiene p.f. = 118-122 °C. Después de otra recristalización a partir de acetato de etilo, el punto de fusión aumenta a 124-126 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 18.000

20.

Calculado: C, 44,31; H, 5,14; Br, 42,12 %

Hallado: C, 44,29; H, 5,05; Br, 42,03 %

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, se acetila el compuesto así obtenido obteniéndose acetato de testosterona-17-bromal-hemiacetal que tiene p.f. = 199-200 °C.

238561

- 21 -

Calculado: C, 45,19; H, 5,11; Br, 39,23 %

Hallado: C, 45,28; H, 5,22; Br, 39,30 %

5. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, pero substituyendo cloruro de  $\alpha$ -fenilpropiónico por el anhídrido acético, se convierte el testosterona-17-bromal-hemiacetal al  $\alpha$ -fenilpropionato de testosterona-17-bromal-hemiacetal que tiene p.f. = 166-167 °C.

Calculado: C, 51,37; H, 5,32; Br, 34,19 %

Hallado: C, 51,45; H, 5,48; Br, 34,09 %

EJEMPLO XIII

10. Testosterona-17-butilcloral-hemiacetal

A una mezcla de 2 g de butil cloral ( $\alpha, \alpha, \beta$ -tricloro-butiraldehído) y 10 ml de benceno seco se agrega 2,9 g de testosterona. Después de agitar durante 15 min a la temperatura ambiente, el esteroide se disuelve, y después de agitar durante otras 2 hr, la mezcla de reacción se hace sólida.

15. Se filtra el producto así formado, se lava con benceno y luego con éter de petróleo. Después de secar la torta de filtro, el rendimiento aumenta a 2,4 g de la substancia deseada de p.f. = 169-170 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 17.500.

Calculado: C, 59,55; H, 7,17; Cl, 22,93 %

20. Hallado: C, 59,70; H, 7,33; Cl, 22,75 %

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo IV, se convierte la substancia así obtenida a acetato de testosterona-17-butilcloral-hemiacetal que tiene p.f. = 158-161 °C y el espectro ultravioleta muestra un máximo de 240 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 16.600.

25.

N O T A

La Patente de Invención que se solicita en España por 20 años, según la vigente Legislación, con prioridad inglesa nº 22062/1960, de 23 de Junio 1960, a nombre de Knud Abildgaard, cuyo nombre comercial es LØVENS KEMISKE FABRIK VED. A. KONGSTED, recaerá en

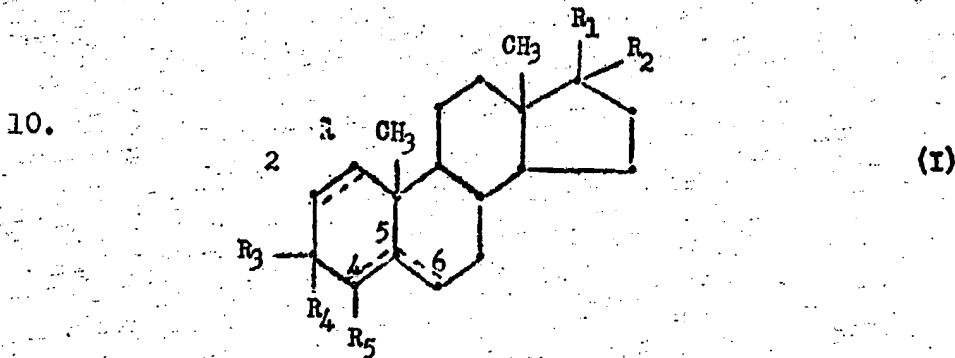
las siguientes,

REIVINDICACIONES

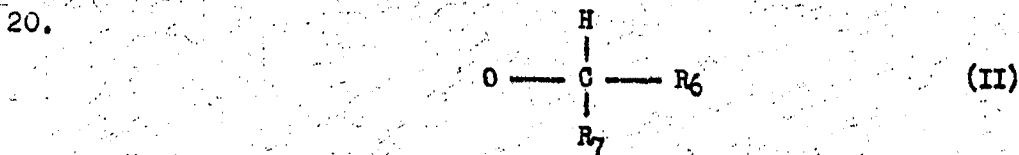
Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

5. práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Un método para producir derivados hasta ahora desconocidos de la serie del androstano que tienen la fórmula general:



15. donde  $R_1$  es hidrógeno o un grupo alifático inferior saturado o no saturado, que contiene de preferencia no más de 3 átomos de carbono,  $R_2$  es un grupo  $\beta$ -hidroxilo, o un grupo que puede transformarse a un grupo  $\beta$ -hidroxilo, o un radical conectado en la posición  $\beta$  a la molécula de esteroide y que tiene la fórmula:



25. donde  $R_6$  es un radical alifático que puede contener, como substituyentes, uno o más átomos de halógeno, grupos aromáticos, incluyendo un grupo fenilo, y grupos heterocíclicos, y  $R_7$  es un grupo hidroxilo o un grupo éster, en la fórmula (I)  $R_3$  y  $R_4$  pueden representar conjuntamente un átomo

268561

- es un grupo hidroxilo o un grupo éster, en la fórmula (I)  $R_3$  y  $R_4$  pueden representar conjuntamente un átomo de oxígeno, o  $R_3$  es hidrógeno y  $R_4$  un grupo  $\alpha$ - ó  $\beta$ -hidroxilo, o un grupo que puede transformarse a un grupo  $\alpha$ - ó  $\beta$ -hidroxilo, siempre que, si  $R_2$  no es el radical de la fórmula general (II),  $R_4$  debe ser dicho radical, en que  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado indicado más arriba,  $R_5$  en la fórmula general (I) es hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, y además puede estar presente una doble unión ya sea entre los átomos de carbono 1 y 2, 4 y 5, ó 5 y 6, si está presente una doble unión entre los átomos de carbono 1 y 2, puede haber otra doble unión presente entre ya sea los átomos de carbono 4 y 5, ó 5 y 6, siempre que, si  $R_1$  y  $R_5$  son hidrógeno, y  $R_3$  y  $R_4$  representan conjuntamente un átomo de oxígeno, y si está presente una doble unión entre los átomos de carbono 4 y 5 y no está presente una doble unión entre los átomos de carbono 1 y 2, el grupo hemiacetal no deberá ser un grupo cloral-hemiacetal, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto esteroide de la serie del androstano, que contiene por lo menos un grupo hidroxilo libre ya sea en la posición 3 o en la posición 17 de la molécula del esteroide o grupos hidroxilo tanto en la posición 3 como en la posición 17, y que contiene los otros sustituyentes y dobles uniones en el sistema de anillo esteroide del derivado que se desea producir, con un aldehído alifático que puede contener, como substituyentes, uno o más átomos de halógeno, grupos aromáticos que incluyen un grupo fenoxilo, o grupos heterocíclicos, o con un derivado reactivo de un tal aldehído, después de lo cual se aísla y se purifica el hemiacetal o dihemiacetal, así formado, o cuando se desea obtener ésteres

se hace reaccionar adicionalmente el hemiacetal o dihemiacetal, formado por la precedente reacción, con un agente acilante que contiene el grupo acilo que corresponde al ácido con el cual se debe esterificar dicho hemiacetal o dihemiacetal.

5. 2ª.- Un método para producir derivados de las series androstano, según 1ª reivindicación, en que el derivado reactivo del aldehído es su hidrato.

3ª.- "UN METODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE LAS SERIES ANDROSTANO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 de Junio 1961.-

LØVENS KEMISKE FABRIK VED A.KONGSTED,

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO

AA

