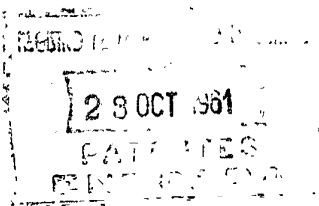


271508

28 OCT. 1961



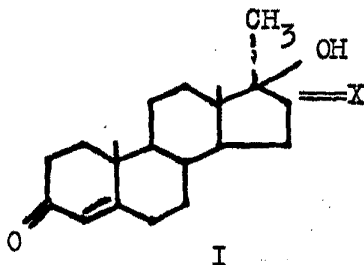
PATENTE  
DE  
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 17 ALFA-METIL-TESTOSTERONA", a favor de la firma alemana E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en DARMSTADT (Alemania) Frankfurterstrasse, 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha descubierto que los derivados de 17 alfa-metil-testosterona de la fórmula general I



en la que

X significa H, H o =CH<sub>2</sub> y las que se hallan en posición 1 alfa y/o 7 alfa están substituidas por el grupo CH<sub>3</sub>COS,

poseen destacada acción anabólica en aplicación oral. La relación de la acción andrógena de estos compuestos respecto

10. a su acción anabólica es sumamente favorable, pues la acción



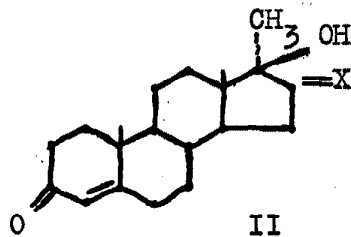
andr6gena est1 fuertemente disminuida respecto a la 17 alfa-metil-testosterona insubstituida, mientras que por otra parte la acci3n anab3lica est1 aumentada.

5. Estas destacadas propiedades fisiol3gicas de los nuevos compuestos son sorprendentes, ya que R.M. Dodson y Robert C. Tweit, en el "Journal of the American Chemical Society" volumen 81, p1gina 1224 (1959), manifiestan que la introducci3n tanto de un grupo 7-acetiltio como de un grupo 1-acetiltio en la testosterona o su 17-3ster, as1 como en 10. la 4-androsten-3,17-diona, ocasiona una reducci3n tanto de la acci3n andr6gena como de la acci3n anab3lica de los mencionados esteroides.

15. Los nuevos compuestos pueden obtenerse por m3todos ya de s1 conocidos a base de los derivados de 17 alfa-metil-testosterona.

El objeto del invento es, por lo tanto, un procedimiento para la preparaci3n de esteroides de la f3rmula I mencionada al principio, por tratamiento de un esteroide de la f3rmula general II

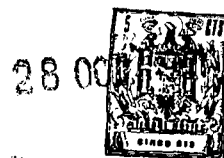
20.



en la que X tienen el significado indicado antes y la situada en posici3n 1,2 y/o 6,7 est1 insaturada,

25.

con 1cido tioac3tico. En algunos casos se ha revelado ventajoso efectuar la reacci3n bajo irradiaci3n de luz ultravioleta. Tambi3n puede ser conveniente operar en presencia de un disolvente inerte. Disolventes de esta clase son, por ejemplo 30. el benceno, el dioxano, el tolueno, el tetracloruro de carbo-



no, etc.

Conforme a este invento se obtienen los esteroides siguientes:

- 7 alfa-acetiltio-17 alfa-metil-testosterona,
- 5. - 1 alfa-acetiltio-17 alfa-metil-testosterona,
- 1 alfa,7 alfa-di-acetiltio-17 alfa-metil-testosterona,
- 7 alfa-acetiltio-16-metilen-17 alfa-metil-testosterona,
- 1 alfa-acetiltio-16-metilen-17 alfa-metil-testosterona, y
- 1 alfa, 7 alfa-di-acetiltio-16-metilen-17 alfa-metil-testos-  
10. terona.

Cabe observar además que los nuevos compuestos con un grupo 16-metileno poseen, en comparación con los compuestos de este invento insubstituidos en posición 16, una acción androgena todavía más disminuida, al paso que se mantiene igual la acción anabólica. La relación de la acción andrógena respecto a la anabólica es, por lo tanto, sumamente ventajosa en los compuestos de la fórmula II en que X significa  $=CH_2$ .

15.

Las nuevas substancias son aptas en particular como medicamentos de acción anabólica para aplicación oral. Recurriendo a las materias auxiliares corrientes en farmacia, se pueden confeccionar en forma de pastillas, píldoras, grageas, soluciones o emulsiones.

20.

E J E M P L O 1.

Se calientan durante 1,5 horas en baño de vapor 7 g de 6-dehidro-17 alfa-metil-testosterona en 20 cc de ácido tioscético. Luego se destila este en vacío y se cristaliza el residuo en metanol. La 7alfa-acetiltio-17alfa-metil-testosterona funde a  $162-163^{\circ}C$ ;  $\lambda_{max}$  238 milimicras,  $E_{1\%}^{1cm}$  500;  $(\alpha)_D$   $-69,3^{\circ}C$ .

25.

30.



EJEMPLO 2.

271 33

5. Se hierven en reflujo durante 1 1/2 horas 4 g de 17alfa-metil-1,4,6-androstatrien-17beta-ol-3-ona en 12 cc de ácido tioacético. A continuación se concentra en vacío hasta sequedad y del residuo, después de tratamiento con metanol, cristaliza la 1alfa,7alfa-di-acetiltio-17alfa-metiltestosterona; punto de fusión, 202-204°C;  $(\alpha)_D -74,6^\circ\text{C}$  (dioxano);  $\lambda_{\text{max}} 237,5$  milimicras;  $E_1^{1\% \text{ cm}} 449$ .

EJEMPLO 3.

10. 2,9 g de 1-dehidro-17alfa-metil-testosterona se disuelven en 10 cc de ácido tioacético y se hierven en reflujo durante 1 1/2 horas. Luego se concentra en vacío la mezcla reaccional y se cristaliza el residuo en éter. La 1 alfa-acetiltio-17alfa-metil-testosterona obtenida funde a 160-161°C;  $(\alpha)_D +98^\circ$  (cloroformo);  $\lambda_{\text{max}} 240$  milimicras;  $E_1^{1\% \text{ cm}} 426$ .

EJEMPLO 4.

20. Se hierven en reflujo durante 1 1/2 horas en 15 cc de ácido tioacético 3,25 g de 1-dehidro-16-metilen-17alfa-metil-testosterona. Luego se concentra en vacío la solución, se cristaliza el residuo en éter/éter de petróleo y se purifica esta 1-acetiltio-16-metilen-17alfa-metil-testosterona por recristalización en éter. Punto de fusión, 154-155°C. Después de ulterior recristalización, el producto funde a 157-160°C;  $(\alpha)_D +30^\circ\text{C}$  (dioxano);  $\lambda_{\text{max}} 240$  milimicras;  $E_1^{1\% \text{ cm}} 450$ .

EJEMPLO 5.

30. En forma análoga a la del ejemplo 1, se prepara a partir de la 6-dehidro-16-metilen-17alfa-metil-testosterona la 7alfa-acetiltio-16-metilen-17alfa-metil-testosterona. Punto de fusión, 147-149°C;  $\lambda_{\text{max}} 238$  milimicras;  $E_1^{1\% \text{ cm}} 500$ ;



$(\alpha)_D -149,3^\circ\text{C}$  (dioxano).

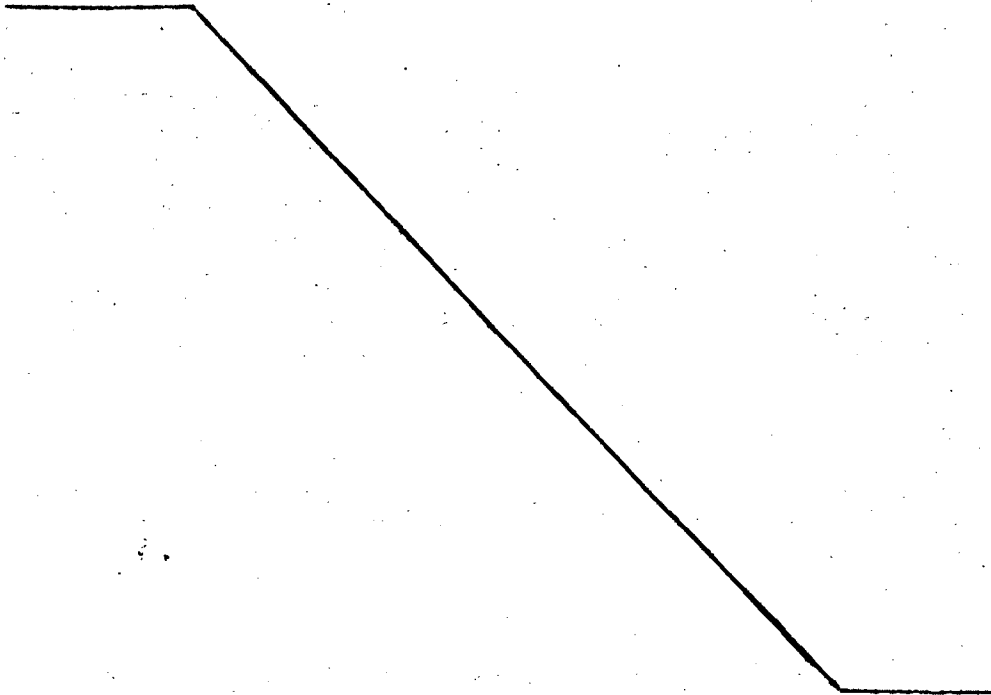
271608

EJEMPLO 6.

5. En forma análoga a la del ejemplo 2 se prepara a partir del 16-metilen-17alfa-metil-1,4,6-androstatrien-3-on-17beta-ol la 1 alfa,7alfa-diacetiltio-16-metilen-17alfa-metilttestosterona. Punto de fusión,  $194-196^\circ\text{C}$ ;  $\lambda_{\text{max}}$  238 milimicras;  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  421;  $(\alpha)_D -136^\circ\text{C}$  (dioxano).

10. 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.

= . =



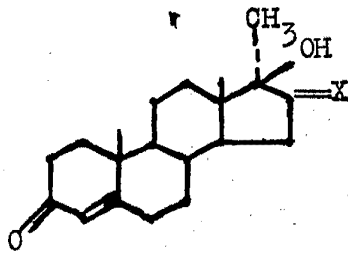


271608

N O T A

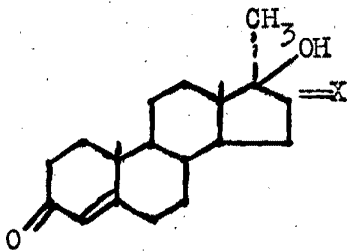
Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad alemana nº M 46 979 del 29 de Octubre de 1960:

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 17 alfa-metil-testosterona de la fórmula



en la que  
 X significa H, H o =CH<sub>2</sub> y las que se hallan en posición 1alfa y/o 7alfa están substituídas por el grupo CH<sub>2</sub>COS,

- 10. caracterizado por el hecho de que un esteroide de la fórmula



en la que  
 X tiene el significado indicado antes y la situada en posición 1,2 y/o 6,7 está insaturada,

- 15. se trata con ácido tioacético, eventualmente con irradiación de luz ultravioleta y, eventualmente también, en presencia de un disolvente.

- 20. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 17 alfa-metil-testosterona.

271608



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

Madrid, a 28 de Octubre de 1961.

5.

E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT.

p. a.

JAI ME IBERN MINALLES

P.P.