

280806



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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 17-ACIL-18-HOMO-19-  
-NORTESTOSTERONA", a favor del Dr. HERCHEL SMITH, de naciona-  
lidad británica, residente en 500 Chestnut Lane, Wayne, Delaware  
County, Pennsylvania (EE.UU.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar ésteres esteroideos, en particular los ésteres de 19-nortestosterona homologados en 18.

- La patente belga 608.370 describe la síntesis
5. de la 18-homo-19-nortestosterona, que es valiosa como substancia terapéutica y como intermediario químico para la preparación de substancias terapéuticas. Ahora se ha descubierto que la 18-homo-19-nortestosterona proporciona por esterificación derivados que, en general, tienen marcadas
10. ventajas terapéuticas sobre los correspondientes compuestos

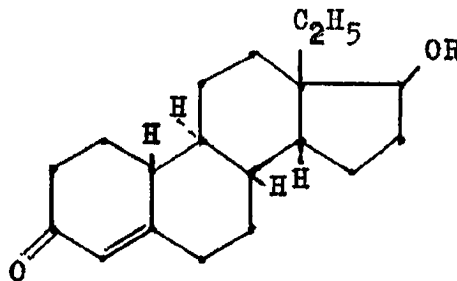


280806

provistos de otros grupos 13-alquilo, especialmente los compuestos 13-metilo, 13-n-propilo y 13-n-butilo.

Un procedimiento de este invento consiste en preparar una 17-acil-18-homo-19-nortestosterona, o su acilato 3-enólico, esterificando la 18-homo-19-nortestosterona con un agente acilante. Los ésteres resultantes tienen las estructuras.

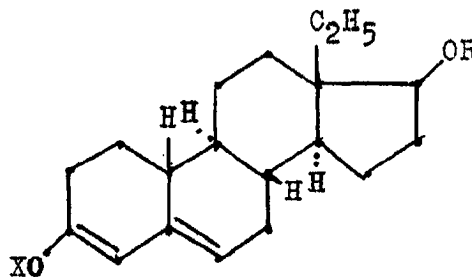
5.



10.

y

15.



20.

donde R y X son grupos acilo. Los compuestos que poseen la

- 3 - 280806

14



- configuración estereoquímica correspondiente a la 19-nortestosterona obtenida de los esteroides naturales son los compuestos 13beta-etilo, o enantiómeros (+). Empleando síntesis total, se obtienen en mezcla equimolecular o forma de racemato con los correspondientes enantiómeros (-), en los que el grupo 13-etilo está en la configuración alfa, salvo que durante la síntesis se haya incluido una etapa de resolución apropiada. El invento incluye la preparación de los compuestos 13beta-etilo resueltos y las formas 13beta en mezcla con las correspondientes formas 13 alfa, especialmente mezclas racémicas.
- 5.
- 10.
- El grupo 17-acilo (R en las estructuras anteriores) contiene de preferencia de 2 a 20 átomos de carbono. Los ésteres que tienen grupos acilo de 6 átomos de carbono por lo menos son particularmente valiosos, por lo que se usan de preferencia agentes acilantes que contengan 6 átomos de carbono por lo menos en el grupo acilo. El radical acilo puede ser, por ejemplo, el de un ácido alquil-carboxílico o de un ácido aril-carboxílico. Una porción alquilo de un grupo acilo puede ser un grupo de cadena recta o ramificada o un grupo provisto de un anillo alifático, con sustituyente o sin él (por ejemplo, un sustituyente aromático), y puede estar insaturada. Ejemplos del grupo R son los grupos acetilo, propionilo, trimetilacetilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, isopentanoílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo, undecanoílo, dodecanoílo, lauroílo, miristoílo, palmitoílo, oleílo, ciclo-pentilformilo, ciclo-pentilacetilo, beta-ciclo-pentilpropionilo, ciclohexilformilo, ciclohexilacetilo, beta-(metil-ciclo-pentil)-acetilo, beta-(metilciclo-pentil)-propionilo,
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



fenilacetilo, alfa-fenilpropionilo, beta-fenilpropionilo, difenilacetilo, benzofilo, nicotinilo y n-butilo (u otro alquilo) trans-hexahidrotareftaloilo.

5. Ejemplos de grupos de acilato 3-enólico (X en la estructura anterior) son los grupos de acetato, propionato, butirato y benzoato 3-enólicos y otros grupos de acilato de 2 a 6 átomos de carbono.

10. El procedimiento de este invento se lleva a cabo juntando la 18-homo-19-nortestosterona y un agente acilante apropiado, por ejemplo el ácido, el anhídrido de ácido, el haluro de ácido o el éster del ácido acilante con un alcohol inferior, en un medio apropiado y calentando si es preciso. La acilación del grupo hidroxilo en la posición 17 puede efectuarse utilizando cualquiera de las condiciones aptas para acilar un grupo carbinol secundario, y de manera semejante la acilación del grupo 3-cetónico puede efectuarse utilizando un método apto para acilar los enoles de las cetonas. Así, la acilación en posición 17 puede llevarse a cabo por reacción de un cloruro de acilo con 18-homo-19-nortestosterona en solución en presencia de una base, por ejemplo la piridina. La acilación en la posición 3 simultáneamente con la acilación en la posición 17 o a continuación de ésta puede efectuarse en un disolvente apropiado, por calentamiento con un anhídrido de ácido o un cloruro de acilo y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico. Un acilato 3-enólico de 17-acilo puede hidrolizarse selectivamente para convertirlo en una 3-cetona de 17-acilo insaturada en alfa, beta (la 17-acil-18-homo-19-nortestosterona).

30. Los ésteres de este invento son útiles por sus

5

280806

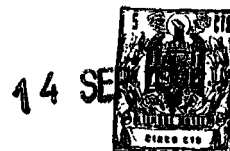
14 SEP



propiedades terapéuticas o para conversión por hidrólisis en 18-homo-19-nortestosterona, que tiene valor como intermediario en la síntesis de esteroides.

- Los ésteres de 18-homo-19-nortestosterona manifiestan propiedades antiestrógenas y son potentes como agentes anabólicos. Son valiosos, por lo tanto, para tratar los trastornos causados o agravados por las hormonas estrógenas y también los estados en que se requiere un agente anabólico, por ejemplo en el tratamiento de la atrofia muscular, quemaduras graves, poliomielitis paralizante, carcinomatosis, desnutrición, tuberculosis, traumas y estados caquéticos. Los compuestos manifiestan su actividad por inyección parentérica. Muchos de los compuestos presentan actividad anabólica de duración prolongada cuando se administran por inyección intramuscular.
5.  
10.  
15.

- La actividad anabólica (mitrófica) de los ésteres de (+)-18-homo-19-nortestosterona en comparación con ciertos compuestos estructuralmente relacionados se ha investigado utilizando la prueba de Hershberger y col., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 83, 175, en la que ratas recién destetadas de 45 a 50 g de peso corporal se castran y se tratan diariamente, durante siete días, por inyección de cantidades del agente anabólico. Las composiciones usadas consistieron en ésteres de (±)-18-homo-19-nortestosterona disueltos en aceite de maíz, y las dosificaciones diarias administradas a las ratas, en grupos de 5 para cada nivel de dosificación, fueron de 0,1 cc de aceite de maíz que contenía varias dosis del compuesto entre 3 y 1000 microgramos; algunas 19-nortestosteronas relacionadas se ensayaron de la misma manera.
20.  
25.  
30.



280806

- pesaron los músculos elevadores del ano y las próstatas ventrales y los aumentos de peso en comparación con animales testigos simultáneos se tomaron por medida de la actividad anabólica y de la androgenicidad, respectivamente.
5. de los datos resultantes se valoraron curvas de respuesta a las dosis empleando métodos estadísticos normales, se trazó una gráfica con las líneas obtenidas y se valoró la dosis de compuesto necesaria para producir el doblamiento del peso. De esta manera se determinó la potencia en relación a la de un material anabólico corriente, el propionato de testosterona, y la potencia relativa se definió como un centenar de veces la dosis de propionato de testosterona requerida para producir el doblamiento de peso, dividida por la dosis del compuesto en examen requerida para producir lo mismo. Los resultados fueron los siguientes:
- 10.
- 15.

	<u>Potencia anabólica</u>	<u>Androgenicidad</u>
Propionato de (+)-testosterona	100	100
Ester de (±)-18-homo-19-nortestosterona:		
20. <u>n</u> -decanoato	70	7
<u>n</u> -undec-9-enoato	100	2
beta-ciclopentilpropionato	200	15
fenilacetato	75	15
beta-fenilpropionato	250	25
25.        nicotinato	20	2
Ester de (±)-18,19-bisnor-13-n-propiltestosterona:		
benzoato	<5	<1
beta-fenilpropionato	<5	2

7-280806



Potencia anabólica

Androgenicidad

Ester de (±)-18,19-bisnor-13-n-butiltestosterona:

5.                                   beta-fenilpropionato                                   < 5                                   < 1

Ester de (+)-18,19-bisnor-13-isobutiltestosterona:

                                  beta-fenilpropionato                                   < 1.5                                   < 0.3

10.                                   Estos resultados indican la superioridad de los compuestos de 13-etilo.

15.                                   Además, en pruebas en las ratas sobre la duración de la actividad y la potencia anabólica a largo plazo, el n-decanoato y el beta-fenilpropionato de (±)-18-homo-19-nortestosterona demostraron ambos ser superiores en todo aspecto al beta-fenilpropionato de (+)-19-nortestosterona, un agente anabólico comercial de acción prolongada.

20.                                   El invento se ilustra con los Ejemplos que siguen, en los cuales las temperaturas se expresan en grados centígrados, los datos de absorción infrarroja (IR) se refieren a las posiciones de máxima dadas en  $\text{cm}^{-1}$ , y los datos de absorción ultravioleta (UV) se refieren a las posiciones de máxima dadas en milimicras, con cifras entre paréntesis que denotan los coeficientes de extinción molecular en estas longitudes de onda.



EJEMPLO 1

280806

- A  $-20^{\circ}$  se añade, a ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (0,45 g) en piridina (5 cc), cloruro de acetilo (1 cc) en benceno (5 cc). Se sacude enérgicamente la mezcla y se la mantiene a  $-10^{\circ}$  durante 16 horas. El producto se diluye con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrae con éter. La solución etérea se lave con ácido clorhídrico diluido, luego con agua, se seca y se evapora. El residuo se recristaliza en éter, con lo que se obtiene el acetato de
- 5.
- 10.
- ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (0,25 g), de punto de fusión  $122-123,5^{\circ}$ ; UV: 240 (16.700); IR: 1738, 1670.

EJEMPLO 2

- A ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (6 g) en piridina (40 cc) se añadió cloruro de isovalerilo (7,2 g) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó bicarbonato sódico acuoso y se extrajo el producto con éter.
- 15.

- La evaporación de los extractos lavados y secados dió un residuo que se purificó por cromatografía en alumina neutra, seguida por destilación a  $200-230^{\circ}/0,1$  mm y cristalización en hexano, con lo que se obtuvo isovalerato de
- 20.
- ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona, de punto de fusión  $82-89^{\circ}$ ; UV: 240 (15.650); IR: 1756, 1669, 1618; (hallado: C, 77,1; H, 9,7 -  $C_{24}H_{36}O_3$  requiere C, 77,4; H, 9,7 %).



14 SEP

EJEMPLO 3

280806

- A ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (1,3 g) en piridina (12,5 cc) se añadió cloruro de n-decanoílo (1,9 g) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Luego se la vertió en ácido clorhídrico 2-n y se extrajo con éter. La evaporación de los extractos lavados y secados, seguida por recristalización del residuo en una mezcla de benceno y hexano, dió n-decanoato de ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (1,0 g), de punto de fusión 97-97,5°; UV: 239 (16.500); IR: 1742, 1669, 1621; (hallado: C, 78,7; H, 10,5 - C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub> requiere C 78,7; H, 10,5 %).

EJEMPLO 4

- A ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (2 g) en piridina (6 cc) se añadió a -15° cloruro de n-undec-9-enoílo (2 g) en benceno (6 cc). La mezcla se mantuvo a -10° durante 17 horas, luego se añadió a agua y se extrajo el producto con benceno. El residuo obtenido por evaporación de los extractos lavados y secados fué recristalizado en metanol, y se obtuvo así n-undecanoato de ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona, de punto de fusión 87-88°; UV: 240 (17.000); IR: 1727, 1667, 1613; (hallado: C, 79,0; H, 10,0 - C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>3</sub> requiere C, 79,2; H, 10,2 %).



EJEMPLO 5

280806

5. A ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (2 g) en piridina (6 cc) se añadió, a  $-15^{\circ}$ , cloruro de beta-ciclopentilpropionilo (2 g) en benceno (6 cc). Se mantuvo la mezcla a  $-10^{\circ}$  durante 17 horas y se la trató con éter, para obtener un residuo que se purificó por cromatografía sobre alúmina neutra. La reconstitución del producto en metanol dió beta-ciclopentilpropionato de ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona, de punto de fusión  $88-89^{\circ}$ ; UV: 241 (17.000); IR: 1724, 1667, 1618; (hallado: C, 78,5; H, 9,65 -  $C_{27}H_{39}O_3$  requiere C, 78,8; H, 9,55 %).

EJEMPLO 6

15. Se calentó en reflujo durante 2 horas una mezcla de ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (1,5 g) con anhídrido succínico (1,0 g) en piridina (10 cc). La mezcla, una vez enfriada, se vertió en ácido clorhídrico 2-n y se extrajo con una mezcla de éter y cloroformo. Los extractos se lavaron con ácido clorhídrico 2-n, se diluyeron con éter y se extrajeron a fondo con bicarbonato sódico acuoso. Los extractos bicarbonatados se acidificaron y luego se extrajeron con cloroformo. La evaporación de los extractos dió un residuo que se recristalizó en una mezcla de cloroformo y éter, con lo que se obtuvo hemisuccinato de ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (0,8 g), de punto de fusión  $179-182^{\circ}$ ; UV: 239 (15.600); IR: 1721, 1661, 1230; (hallado: C, 71,0; H, 8,2 -  $C_{23}H_{32}O_5$  requiere C, 71,1; H, 8,3 %; peso equivalente hallado: 402; un grupo de ácido carboxílico libre requiere 389).



EJEMPLO 7

280806

5. A ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (2 g) en piridina (20 cc) se añadió, a  $-10^{\circ}$ , cloruro de benzóilo (3 cc) en benceno (10 cc). La mezcla se mantuvo a  $-10^{\circ}$  durante 18 horas y luego se vertió en ácido clorhídrico 2-n (200 cc). El producto se extrajo con éter y los extractos, lavados y secados, se evaporaron hasta obtener un residuo que cristalizó por trituración con una mezcla de éter y hexano. Los cristales filtrados se recogieron en benceno y se purificaron por cromatografía sobre alúmina neutra. La recristalización en una mezcla de acetato de etilo y hexano dió benzoato de ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona, de punto de fusión  $141-149^{\circ}$ ; UV: 237 (27.300); (hallado: C, 79,3; H, 8,0 -  $C_{26}H_{32}O_3$  requiere C, 79,55; H, 8,2 %).
- 10.

15. EJEMPLO 8

20. A ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona (1,5 g) en piridina (5 cc) se añadió, a  $-18^{\circ}$ , cloruro de fenilacetilo (1,5 cc) en benceno (4,5 cc); Se mantuvo la mezcla a  $-10^{\circ}$  durante 16 horas, se añadió luego hielo con agua y se extrajo el producto con éter. Los extractos, lavados y secados, se evaporaron hasta obtener un residuo que se cromatografió sobre alúmina neutra. El producto cristalino obtenido se recristalizó en metanol para obtener el fenilacetato de ( $\pm$ )-18-homo-19-nortestosterona, de punto de fusión  $143-145^{\circ}$ ; UV: 240 (16.300); IR: 1737, 1667.
- 25.



E J E M P L O 9

280806

5. A (+)-18-homo-19-nortestosterona (0,11 g) en piridina seca (0,35 cc) se añadió, a -20°, cloruro de beta-fenilpropionilo (0,11 g) en benceno (0,3 cc). Se mantuvo el conjunto a -10° durante 16 horas, se añadió luego agua helada y se extrajo la solución con una mezcla en volúmenes iguales de éter y benceno. Los extractos se lavaron a su vez con solución 2-n de hidróxido potásico, con agua, con solución 2-n de ácido clorhídrico y con sal-muera y por último se secaron. La evaporación del disolvente dió un residuo que se recristalizó en una mezcla de éter y acetato de etilo, con lo que se obtuvo beta-fenilpropionato de (+)-18-homo-19-nortestosterona (0,10 g), de punto de fusión 135-140°; IR: 1720, 1670, 1175, 750, 700, sin manifestar ninguna absorción debida al hidroxilo.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 10

20. Se calentaron conjuntamente en reflujo, durante 3 horas, (+)-18-homo-19-nortestosterona (1 g), anhídrido nicotínico (2 g) y piridina (20 cc). Después del enfriamiento se añadió agua, se evaporó la mezcla hasta sequedad y se la extrajo con benceno. Los extractos lavados y secados se evaporaron hasta obtener un residuo, que se recristalizó en metanol para formar el nicotinato de (+)-18-homo-19-nortestosterona, de punto de fusión 154-155°; UV: 239 (20.000); IR: 1721, 1667, 1592; (hallado: C, 76,1; H, 7,9; N, 3,7 - C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> requiere C, 76,3; H, 7,9; N, 3,6 %).
- 25.



EJEMPLO 11

280806

- Se calentaron conjuntamente en reflujo, durante 2 1/2 horas y en atmósfera de nitrógeno, (±)-18-homo-19-nor-testosterona (1 g), piridina (1,6 cc), cloruro de acetilo (16 cc) y anhídrido acético (40 cc). Luego se separaron del producto los materiales volátiles, por evaporación bajo presión reducida, y el residuo se recristalizó en una mezcla de cloroformo y metanol para obtener el (±)-3,7-diacetoxi-18-homo-estra-3,5-dieno, de punto de fusión 151-157°; UV: 236 (18.800); IR: 1739, 1670, 1638; (hallado: C, 74,2; H, 8,4 -  $C_{23}H_{32}O_4$  requiere C, 74,2; H, 8,7 %).



Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patentr británica nº 33251/61 del 15 de Septiembre de 1961.

5. 1. Un procedimiento para preparar una 17-acil-18-homo-19-nortestosterona o su acilato 3-enólico, caracterizado por el hecho de que se esterifica 18-homo-19-nortestosterona con un agente acilante.
10. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se esterifica el grupo hidróxi de la 18-homo-19-nortestosterona, con un agente acilante que contiene 6 átomos de carbono.
15. 3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el grupo 17-acilo introducido es un grupo n-decanóilo.
20. 4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el grupo 17-acilo introducido es un grupo n-undec-9-enóilo.
25. 5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el grupo 17-acilo introducido es un grupo beta-ciclopentilpropionilo.
6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el grupo 17-acilo introducido es un grupo fenilacetilo.
7. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el grupo 17-acilo introducido es un grupo beta-fenilpropionilo.

280806 14 SEP



8. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el grupo 17-acilo introducido es un grupo nicotinilo.

5. 9. Un procedimiento para preparar una 17-acil-18-homo-19-nortestosterona".

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de septiembre de 1.962.

10.

Dr. Herchel SMITH

p.a.

JAMES KERN MIRALLES  
F. P.