

31 42 56

P.- 29.539.

Pos. 6918 Daiichi

18 AGO 1965



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud de
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
formulada el 16 de Junio de 1.965, con el núm. 314.256
e n
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de DAIICHI SEIYAKU COMPANY LIMITED, entidad japone-
sa, establecida en 2, Nº 1,3-chome, Edobashi, Nihonbashi, -
Chuo-ku, Tokyo, Japón, por

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUES-
TOS DE ESTEROIDE [2,3-C] FURAZANO"

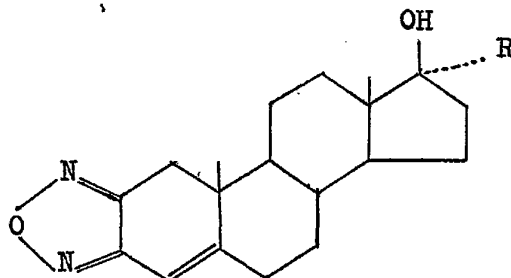
El presente invento se refiere a nuevos compues-
tos de esteroide 2,3-C furazano, útiles como productos -
farmacéuticos con actividad protein-anabolica, y a un méto-
do para producir los mismos.

5

Más específicamente, el presente invento está di-
rigido a nuevos compuestos de esteroide [2,3-C] furazano, -
que tienen la siguiente fórmula general:



5



en que R es un átomo de hidrógeno o un radical metilo.

10 Los compuestos mostrados por la anterior fórmula -
son compuestos de esteroides (2,3-C) furazano, que tienen una
estructura general en que el nucleo esteroide tiene un radi -
cal hidroxilo en la posición 17 beta del androsteno, un doble
enlace entre las posiciones C-4 y C-5 y un radical hidrógeno
o metilo en la posición 17 alfa; y las posiciones C-2 y C-3 -
15 del nucleo esteroide están condensadas con las posiciones C-3'
y C-4' del núcleo furazano.

En experimentos sobre ratas castradas, se ha encon-
trado que el 17 beta-hidroxi-17 alfa-metilandro-4-eno -
(2,3-C) furazano y el 17 beta-hidroxiandro-4-eno (2,3-C) fu
20 razano son excelentes esteroides protein-anabolicos que poseen
un fuerte efecto miotropico y un debil efecto androgenico.

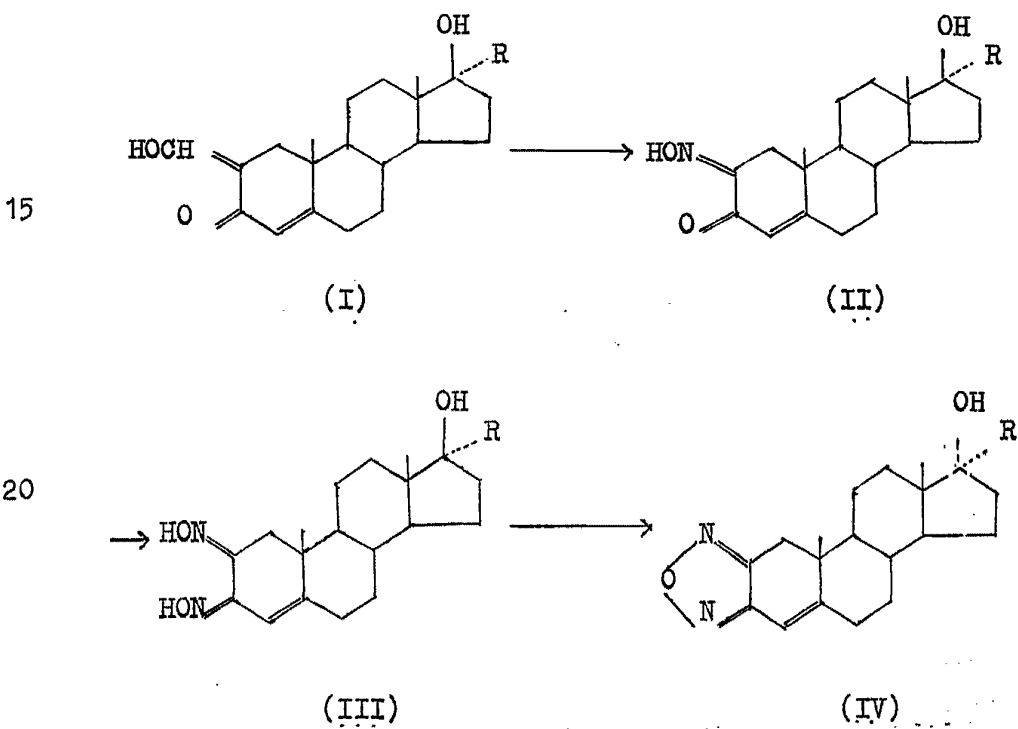
El primero posee 9,1 veces el efecto miotropico y
0,89 veces el efecto androgenico de la metiltestosterona en -
ensayo oral, y 1,8 veces el efecto miotropico y 0,26 veces el
25 efecto androgenico de la testosterona en un ensayo subcutaneo,
y el último posee 1,8 veces el efecto miotropico y 0,26 veces
el efecto androgenico del propionato de testosterona en ensayo
subcutaneo.

30 Las hormonas anabolicas son útiles para el tratamien
to de casos que son originados por una pobre utilización del -



nitrógeno. Generalmente, sin embargo, las hormonas anabólicas estas acompañadas por una actividad androgenica y, por ésto, producen efectos secundarios indeseables. A este respecto, se puede decir que los compuestos del presente invento son agentes protein-anabolicos deseables a causa de que -
 5 tienen una excelente actividad protein anabolica y, al mismo tiempo tienen una débil actividad androgenica.

El presente invento se dirige tambien a un metodo para producir los compuestos de esteroide (2,3-C) furazano -
 10 arriba mencionados por las siguientes operaciones:



25

en que R es el mismo que se indica anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula general (I) que se utiliza como material de partida del presente invento incluye 2-hidroximetileno-testosterona [(I): R=H] y
 30 2-hidroximetileno-17 alfa-metil-testosterona [(I): R = CH₃],



1955

y es producido por un método conocido [véase Clinton y otros; J. Am. Chem. Soc. Vol. 83 pag. 1478 (1961)]. El compuesto representado por la fórmula general (II) incluye una nueva 2-hidroxiiminotestosterona [(II): R = H] y 2-hidroxiimino-17 alfa-metiltestosterona [(II): R = CH₃], el compuesto representado por la fórmula general (III) incluye nuevos 2,3-dihidroxiimino-androst-4-en-17 beta-ol [(III): R = H] y 2,3-dihidroxiimino-17 alfa-metilandrost-4-en-17 beta-ol [(III): R = CH₃], y el compuesto representado por la fórmula general (IV) incluye los deseados nuevos 17 beta-hidroxiandrost-4-eno (2,3-C) furazanos [(IV): R = H] y 17 beta-hidroxi-17 alfa-metilandrost-4-eno (2,3-C) furazano [(IV): R = CH₃].

En la primera operación, el compuesto (I) es dejado reaccionar con nitrito de sodio en presencia de un ácido para producir el compuesto (II). En la segunda operación, el compuesto (II) es dejado reaccionar con hidroxilamina para proporcionar el compuesto (III). En la tercera operación, el compuesto (III) es calentado en presencia de un alcali y un disolvente para dar el compuesto (IV).

Para explicarlo con más detalle, el compuesto (II) es producido por la reacción del compuesto (I) con nitrito de sodio en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido fórmico y ácido acético, a una temperatura desde 0°C a 30°C utilizando un disolvente que no obstaculice la reacción, tal como metanol acuoso, etanol acuoso y ácido acético. El compuesto (III) es producido por la reacción del compuesto (II) con hidroxilamina a una temperatura desde 20°C a 100°C utilizando un disolvente que no obstaculice la reacción, tal como metanol, etanol, propanol, butanol y una mezcla de cualquiera de estos alcoholes con agua. En este caso, el medio de reacción es man-



tenido siempre ligeramente alcalino por adición de un agente alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio y piridina. El compuesto (IV) es producido calentando el compuesto (III) a una temperatura desde 160°C a 190°C en presencia de un alcali utilizando un disolvente que no obstaculice la reacción. En este caso, se emplean como disolvente: agua, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y butanol, hidrocarburos tales como tetralina, y preferiblemente etilenglicol. Como alcali, se puede emplear un hidroxido alcalino tal como hidroxido de sodio e hidroxido de potasio, un carbonato alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio, un bicarbonato alcalino tal como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio, amoníaco, aminas orgánicas tales como piridina y piperidina, pero se prefiere la utilización de un hidróxido alcalino o un carbonato alcalino. Cuando los alcalis a utilizar están en forma líquida, sirven también como disolvente. La reacción se puede efectuar también bajo presión aumentada.

Para una más clara comprensión del invento, se dan los siguientes ejemplos específicos. Se tiene la intención de que estos ejemplos sean simplemente ilustrativos del invento y no limitativos de éste. Salvo que se indique lo contrario, los porcentajes en peso se utilizan en todos los casos.

Ejemplo 1: Se disolvieron 2,85 g. de 2-hidroxi-metileno-17alfa-metiltestosterona en 30 ml. de ácido acético glacial, y se añadió a esto 5 ml. de agua. Con agitación a la temperatura ambiente, se añadieron a esto 2,8 g. de nitrito de sodio en pequeñas porciones.

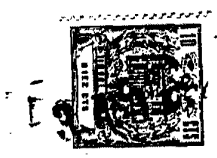
Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción fué vertida en agua y un precipitado fué filtrado, lavado



con agua y recristalizado a partir de acetato de etilo para dar 0,87 g. de 2-hidroxiimino-17 alfa-metiltestosterona bruta. Una recristalización repetida dió un producto puro de p. de f. 235°C-236°C (descomposición), $[\alpha]_D + 89^\circ$ (en piridina),
5 y un máximo de absorción de ultravioleta a 264 m μ (ϵ , 13.700) (En etanol). Analisis elemental, calculado para C₂₀H₂₉O₃N: C, 72,47; H, 8,82; N, 4,23. Encontrado: C, 72,62; H, 8,82; N, 4,23;

Ejemplo 2: Se disolvieron 2,0 g. de 2-hidroximetileno-17 alfa-metiltestosterona en 40 ml. de etanol, y a esta solución se añadió otra solución obtenida disolviendo 2 g. de nitrito de sodio en 4 ml de agua. Seguidamente se vertieron a gotas 3,5 g. de ácido clorhídrico al 35% en la mezcla antes -
10 mencionada, con agitación mientras se enfriaba con hielo, y se continuó más aún la agitación durante 30 minutos. La mezcla de
15 reacción fué vertida en agua, y se recogió un precipitado por filtración y se lavó con agua. La recristalización a partir - de acetato de etilo dió 1,28 g. de 2-hidroxiimino-17-alfa-metiltestosterona.

Ejemplo 3: Se disolvieron 2,0 g. de 2-hidroximetilnotestosterona en 50 ml. de metanol, y se añadieron a ésto 1,5 g. de nitrito de sodio disuelto en 5 ml. de agua. Con agitación a la temperatura ambiente, se vertieron a gotas gradualmente -
2,1 g. de ácido clorhídrico al 35% en la mezcla anterior. Des -
25 pués de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción fué - vertida en agua, y un precipitado fué filtrado, lavado con agua y recristalizado a partir de acetato de etilo para dar 1,23 g. de 2-hidroxiiminotestosterona. Una nueva recristalización pro -
porcionó el producto puro de p. de f. 236°C-238°C (descomposi -
30 ción), $[\alpha]_D + 100,6^\circ$ (en piridina) y un máximo de absorción de



ultravioleta a 264 m μ (ξ , 14400) (en etanol).

Análisis elemental, calculado para C₁₉H₂₇O₃N:

C, 71,84; H, 8,57; N, 4,41. Encontrado: C, 71,69; H, 8,61; N, 4,31.

5 Ejemplo 4: Una mezcla de 0,82 g. de 2-hidroxiimino
17 alfa-metiltestosterona, 0,25 g. de clorhidrato de hidroxila-
mina, 5. ml. de piridina y 20 ml. de metanol, fué calentada
bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla -
de reacción fué vertida en agua y un precipitado fué filtrado,
10 lavado con agua y secado. La recristalización a partir de meta-
nol dió 2,3-dihidroxiimino-17 alfa-metilandro-4-en-17beta-ol
de p. de f. 252°C-253°C, / α /_D + 112,3° (en piridina), y máxi-
mos de absorción de ultravioleta a 230 m μ (ξ , 14000) y 261 m μ
(ξ , 13600) (en etanol).

15 Análisis elemental, calculado para C₂₀H₃₀O₃N₂ :
C, 69,33; H, 8,73; N 8,09. Encontrado: C, 69,11; H, 8,71; N, 8,04.

Ejemplo 5: Una mezcla de 1,4 g. de 2-hidroxiimino-
testosterona, 0,40 g. de clorhidrato de hidroxilamina, 5 ml. -
de piridina y 30 ml. de metanol fué calentado bajo reflujo du-
20 rante 1,5 horas. Después de enfriar, los cristales precipitados
fueron filtrados y lavados con metanol para dar 1,10 g. de
2,3-dihidroxi-imino androst-4-en-17beta-ol bruto. Por concen-
tración, se obtuvo de nuevo el producto a partir del filtrado.
El producto combinado fué recristalizado a partir de piridina-
25 eter para dar la muestra pura de p. de f. 259°C-260°C (descom-
posición), / α /_D + 121,8° (en piridina) y maximos de absor-
ción de ultravioleta a 230 m μ (ξ , 14000) y 216 m μ . (ξ , 13700)
(en etanol).

Ejemplo 6: Una mezcla de 1,20 g. de 2,3-dihidroxiimi-
30 no-17 alfa-metilandro-4-en-17beta-ol, 0,3 g. de hidroxido de



potasio y 10 ml. de etilenglicol, fué calentada a una temperatura desde 170°C a 180°C durante 15 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción fué vertida en agua y un precipitado fué filtrado, lavado con agua y secado. El producto resultante fué disuelto en benceno y hecho pasar a través de una columna de 20 g. de alumina, y fué eluido con eter. Las fracciones eluidas combinadas fueron evaporadas y recristalizadas a partir de etanol acuoso para dar 0,59 g. de 17beta-hidroxi-17alfa-metilandrosta-4-eno (2,3-C) furazano de p. de f. 182°C-183°C, α/D + 144° (en cloroformo) y un máximo de absorción de ultravioleta a 255 m μ (Σ , 11400) (en etanol).

Ejemplo 7: Una mezcla de 5,41 g. de 2,3-dihidroxiiminoandrosta-4-en-17beta-ol, 1 g. de hidróxido de potasio y 50 ml. de etilenglicol, fué calentada a una temperatura entre 170°C y 180°C durante 15 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción fué vertida en agua y un precipitado fué filtrado, lavado con agua y secado. El producto resultante fué disuelto en benceno, hecho pasar a través de una columna de alumina y eluido con una mezcla 1:1 de benceno-eter. Las fracciones eluidas combinadas fueron evaporadas y recristalizadas a partir de etanol acuoso para dar 2,48 g. de 17beta-hidroxiandrosta-4-eno (2,3-C) furazano de p. de f. 175°C-176°C, α/D + 181° (en cloroformo) y un máximo de absorción de ultravioleta a 255 m μ (Σ , 10600) (en etanol). Análisis elemental, calculado para C₁₉H₂₀O₂N₂: C, 72,58; H, 8,34; N, 8,91. Encontrado: C, 72,49; H, 8,40; N, 8,73.

Ejemplo 8: 1 g. de 2,3-dihidroxiiminoandrosta-4-en-17beta-ol, 0,4 g. de carbonato de potasio y 7 ml. de etilenglicol fueron hechos reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 7 para dar 0,40 g. de 17 beta-hidroxiandrosta-4-eno (2,3-C) furazano.



La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón con fecha 18 de Junio de 1.964 bajo el número 34088/64, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

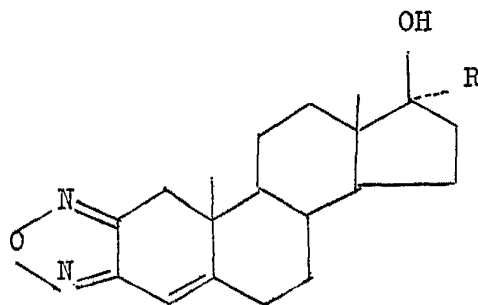
5

N O T A

10 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de la siguiente fórmula:

15



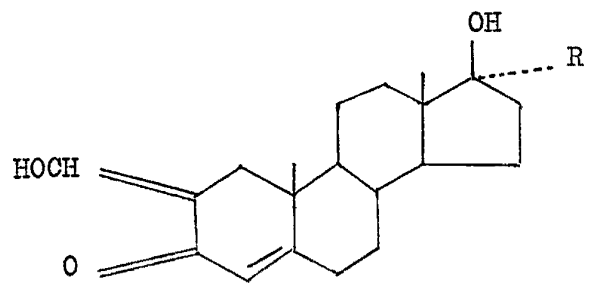
20

25 en la que R está seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un radical metilo, que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula siguiente

314256

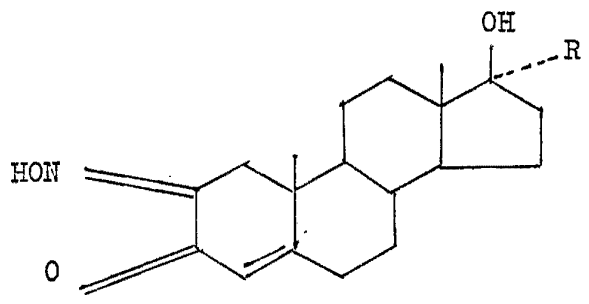


5



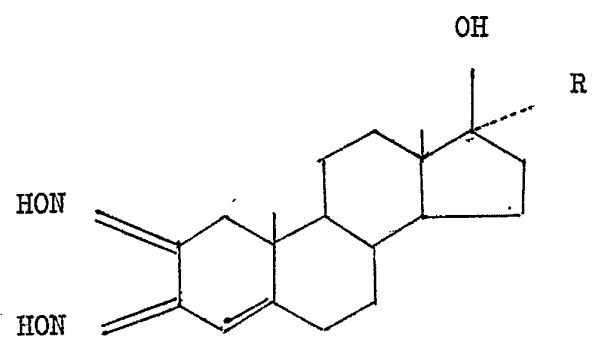
en la que R es igual a como se ha indicado anteriormente, con
 10 nitrito de sodio en un disolvente para producir un compuesto -
 de la fórmula siguiente

15



en la que R es como se ha indicado anteriormente; poner en con
 tacto este compuesto con hidroxilamina en un disolvente hecho
 20 ligeramente alcalino por la adición de un agente alcalino, para
 proporcionar un compuesto de la fórmula siguiente

25



30

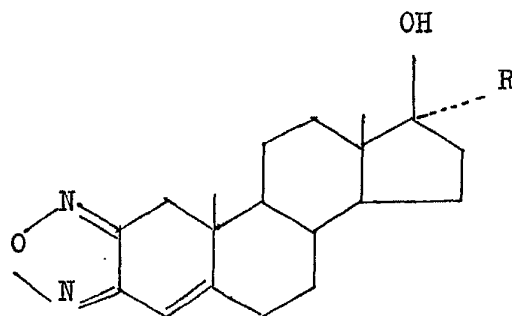
314256



en la que R es como se ha indicado anteriormente; y calentar este compuesto en un disolvente en presencia de un alcalí.

2.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula siguiente

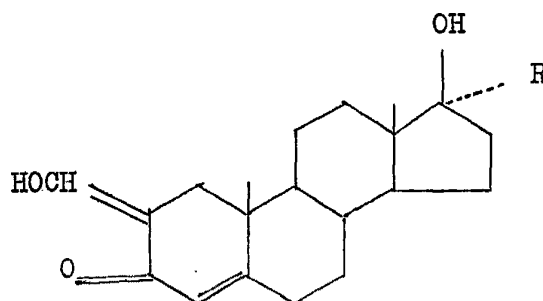
5



10

en la que R está seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un radical metilo, que comprende poner en contacto un compuesto de la fórmula siguiente

20



25

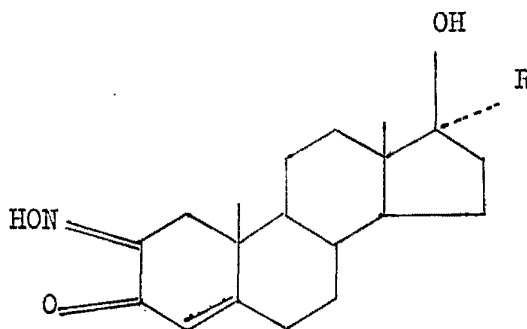
en la que R está seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un radical metilo, con nitrito de sodio a una temperatura desde 0°C. a 30°C. en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, metanol acuoso y etanol acuoso en presencia de un ácido seleccionado del

30



grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fórmico, y ácido acético para producir un compuesto de la fórmula

5

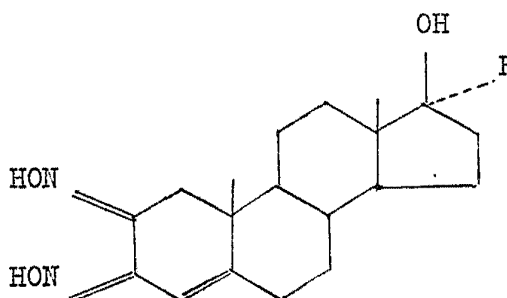


10

en la que R es como se ha indicado anteriormente; poner en contacto este compuesto con hidroxilamina a una temperatura desde 20°C. a 100°C en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, butanol y una mezcla de estos con agua, que es ligeramente alcalina por la adición de un agente alcalino seleccionado del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio y piridina para proporcionar un compuesto de la fórmula siguiente

20

25



30

en la que R es como se ha indicado anteriormente; y calentar



este compuesto a una temperatura desde 160°C. a 190°C. en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, alcoholes, hidrocarburos y etilen glicol, en presencia de un agente alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de -
5 sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, amoniacco y aminas orgánicas.

3.- Un procedimiento para la producción de nuevos -
compuestos de esteroide 2,3-C furazano.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

3 AGO. 1965

P.A.

Alvaro de Elizburu
Por Poder

314256

RAP. M. O. A.