



PATENTE DE INVENCION

Case 1788-Spain.

co7c

*Memoria Descriptiva* 426711

sobre:

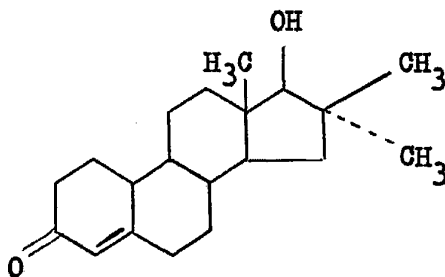
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 17  $\beta$ -HIDROXI-  
16,16-DIMETILESTR-4-EN-3-ONA.

=====

*Solicitante:* G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en  
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento  
para preparar un nuevo y útil esteroide que tiene la fórmu-  
la química:



y que está caracterizado además por poseer una actividad antiandrogénica y la capacidad de suprimir la secreción de sebo.

5                   La actividad antiandrogénica del esteroide de esta invención es notable debido a que el correspondiente esteroide de 16-monometilo, un compuesto preparado por el presente inventor hace ya algunos años, como se describe en el ejemplo 7 de la Patente USA No. 3.049.555, tiene el efecto biológico opuesto: es androgénico. El esteroide monometílico promueve también el anabolismo, un efecto secundario de posible complicación el cual no es compartido por el esteroide dimetílico de esta invención. Igualmente, se puede considerar como androgénico y anabólico otro esteroide que, si bien no tiene una diferencia inesperada en actividad, podría ser considerado como estrechamente relacionado, en especial 17' (β-hidroxiespiro/ciclopropano-1,16'-estr-4-en)-3'-ona, un compuesto patentado por el presente inventor en la Patente USA No. 3.280.156 y descrito en el ejemplo 9 de la misma.

20                   A continuación se resumen los resultados de ensayos normalizados con respecto a la actividad anabólica y androgénica, demostrando la ausencia inesperada de dicha actividad que distingue a la 17(β-hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en)-3-ona. El procedimiento fue esencialmente el descrito por Saunders y Drill, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 94, 646 (1957). Ratas macho

25



de la raza Badger fueron castradas a los 22-24 días de edad y a cada animal de un grupo de 5 ó más de ellos, comenzando 19-21 días más tarde, se administró intramuscularmente el compuesto a ensayar, disuelto o suspendido en aceite de maíz, en 5 dosis divididas por igual, diariamente durante los 7 días sucesivos. Generalmente, la dosis total intramuscular inicial es de 5 mg de compuesto en 0,7 ml de aceite de maíz. Como control se empleó un segundo grupo de 5 ó más animales que fueron administrados simultáneamente con aceite de maíz solo. Al día 10 siguiente de finalizar el tratamiento, los animales fueron sacrificados y se cortaron (1) la vesícula seminal y las glándulas prostatales ventrales y (2) los músculos aniles elevadores, disectándose para liberarlos de tejidos extraños. Se extrajo el fluido de las vesículas (pero no de las próstatas o 15 músculos), tras lo cual las glándulas y músculos fueron secados y pesados. Un compuesto es considerado androgénico en el caso de que el peso medio de las vesículas del grupo de animales tratados con el mismo, sea significativamente ( $P \leq 0,01$ ) superior al peso correspondiente del grupo de control y si 20 existe un incremento proporcionado en el peso medio de la próstata para tratar los controles vis a vis. Un compuesto es anabólico si el peso medio de los músculos aniles elevadores del grupo de animales tratados es significativamente ( $P \leq 0,01$ ) superior al peso correspondiente del grupo de control. Los com- 25 puestos considerados activos se vuelven a ensayar a dosis progresivamente inferiores, para determinar su potencia. En la tabla la  $17\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona se designa como "dimetilo", la  $17\beta$ -hidroxi-16 $\beta$ -metilestr-4-en-3-ona se designa como "monometilo" y la  $17'\beta$ -hidroxiespiro/ciclopropa- 30 no-1,16'-estr-4-en-3'-ona se denomina "ciclopropilo". Cada



esteroide fue administrado intramuscularmente.

Compuesto	Dosis total (mg.)	Peso medio (mg.)		
		Vesículas seminales	Próstata ventral	Músculo anil elevador
dimetilo	5,0	8,0	9,8	68,5
control	0	7,3	7,6	60,5
monometilo	5,0	23,1 <sup>‡</sup>	15,9 <sup>‡</sup>	116,5 <sup>‡</sup>
"	1,0	8,8 <sup>‡</sup>	10,2 <sup>‡‡</sup>	73,5 <sup>‡‡</sup>
control	0	7,0	8,9	55,9
monometilo	2,0	9,4 <sup>‡</sup>	11,4 <sup>‡</sup>	89,7 <sup>‡</sup>
"	0,5	9,4 <sup>‡</sup>	9,8	72,4 <sup>‡‡</sup>
control	0	7,4	9,1	55,1
monometilo	0,5	7,5	9,0	82,6 <sup>‡</sup>
"	0,2	7,6	9,7	75,7
"	0,1	7,7	9,7	83,3 <sup>‡‡</sup>
control	0	8,4	10,3	70,4
ciclopropilo	5,0	23,6 <sup>‡</sup>	17,0 <sup>‡</sup>	129,0 <sup>‡</sup>
control	0	7,1	9,2	61,1
ciclopropilo	1,0	10,9 <sup>‡</sup>	11,2 <sup>‡</sup>	88,2 <sup>‡</sup>
control	0	7,5	9,2	52,9
ciclopropilo	0,5	9,3 <sup>‡</sup>	10,3	88,7 <sup>‡</sup>
"	0,2	9,1 <sup>‡</sup>	11,4	69,2 <sup>‡</sup>
"	0,1	7,8	10,0	60,4
control	0	7,6	9,3	56,2

<sup>‡</sup>Estadísticamente superior que los controles concurrentes a un nivel de 1 % de probabilidad ( $P \leq 0,01$ )

<sup>‡‡</sup>Estadísticamente superior que los controles concurrentes a un nivel de 5 % de probabilidad ( $P \leq 0,05$ )

5

La utilidad antiandrogénica del compuesto 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona es evidente a partir de los resultados de un ensayo con respecto a su capacidad para inhibir el crecimiento estimulado con testosterona de la vesícula seminal y glándulas prostatales en ratas macho jóvenes, castradas. El procedimiento es el siguiente: 20 ratas macho Charles River son castradas a los 22 días de edad y separadas en dos grupos iguales, de modo que para cada animal de cada uno de los grupos exista una pareja en el otro. Cuando las ratas tienen



una edad aproximada de 36 días, se inserta bajo la piel de cada rata, dorsalmente en la región del cuello, un implanto consistente en una mezcla de 8 mg de testosterona, 8 mg de Carbowax (polietilenglicol) y 16 mg de Flexo Wax C Light (cera de hidrocarburo no cristalina que funde a 60-64°C). A partir del día del implanto, se administra subcutáneamente a cada animal, de uno de los grupos, el compuesto a ensayar, disuelto o suspendido en aceite de sésamo, aceite de maíz o en otro vehículo fisiológicamente inerte, a una dosis de 10 mg/kg, diariamente durante los 24 días sucesivos. La cantidad de vehículo es tal que una rata de 180 g recibe aproximadamente 0,1 ml al comienzo del ensayo y (incrementando el peso corporal) recibe 0,2 ml aproximadamente al término del ensayo. Cada animal del segundo grupo recibe inyecciones subcutáneas diarias, concurrentes, de vehículo, igualmente dosificadas con respecto al peso corporal, sirviendo estos animales como controles. Al día siguiente de finalizar el tratamiento, los animales son sacrificados, cortándose la vesícula seminal y las glándulas prostatales ventrales, sometándose a disección para liberarlas de tejidos extraños. Se exprime el fluido de las vesículas (pero no de la próstata), tras lo cual las glándulas son secadas y pesadas. Un compuesto se considera antiandrogénico en el caso de que el peso medio de las vesículas en el grupo de los animales tratados con el mismo, sea significativamente inferior ( $P \leq 0,01$ ) que el peso correspondiente en el grupo de control y exista una disminución proporcionada en el peso medio de la próstata para tratar los controles vis a vis. El compuesto 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona fue activo en este ensayo.

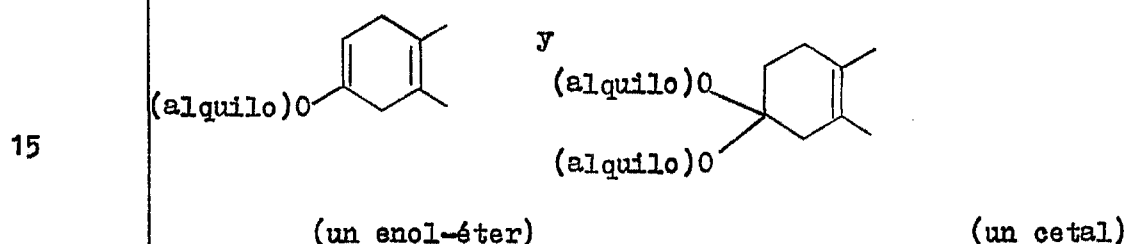
30

La utilidad antisebo del compuesto 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-



5 dimetilestr-4-en-3-ona es evidente a partir de los resultados de un ensayo normalizado con respecto a su capacidad para disminuir la cantidad de grasa del pelo en las ratas, realizado esencialmente en la forma descrita por F. J. Eblieng en Proc. Roy. Soc. Med., 62, 890 (1969). El compuesto 17 $\beta$ -hidroxi-16, 16-dimetilestr-4-en-3-ona fue activo subcutáneamente a un nivel de dosificación de 5 mg/kg.

10 El procedimiento de la invención para preparar los compuestos aquí citados, comprende la hidrólisis ácida de un 16,16-dimetil-estran-17 $\beta$ -ol en donde el anillo A contiene una estructura 3-ceto- $\Delta^4$  cubierta. La estructura 3-ceto- $\Delta^4$  cubierta se refiere a una estructura esteroidal que puede ser hidrolizada para producir el sistema 3-ceto- $\Delta^4$ . Ejemplos de tales estructuras cubiertas son:



20 en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de ácidos que son adecuados para realizar la hidrólisis, son los ácidos minerales fuertes (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico), ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos fuertes (por ejemplo, ácido tricloroacético). Se utilizan disolventes en los cuales se disuelva el esteroide, tales como tetrahidrofurano, acetona o alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol). La reacción se efectúa usualmente a temperatura y presión ambientales.



5 La invención se describirá más detalladamente en los  
siguientes ejemplos. Estos ejemplos se ofrecen a título ilus-  
trativo solamente y no han de ser considerados como limitativos  
de la invención, tanto en su espíritu como en su alcance, ya  
que serán evidentes muchas modificaciones, tanto en materiales  
como en métodos, para aquellas personas expertas en la técnica.  
Las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las canti-  
dades de materiales en partes en peso, siempre y cuando no se  
especifique que se trata de partes en volúmen. La relación en-  
10 tre partes en peso y partes en volúmen es la misma que existe  
entre gramos y ml.

PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

EJEMPLO A

15 Una solución de 377 partes de 3-metoxi-16,16-dime-  
tilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 30 partes de tetrahidrobora-  
to sódico en 12.000 partes de 2-propanol, se calienta al punto  
de ebullición, bajo reflujo, durante la noche. La solución re-  
sultante se enfría, se acidifica con un ligero exceso de ácido  
acético, se concentra a un décimo de volúmen aproximadamente  
20 o destilación en vacío y se diluye entonces con suficiente agua  
para efectuar la precipitación. Después de enfriar el precipi-  
tado se filtra, se lava con agua, se seca en aire y se recri-  
taliza entonces en una mezcla de diclorometano y acetato de  
etilo. El producto así aislado es 3-metoxi-16,16-dimetilestra-  
25 1,3,5(10)-trien-17(β)-ol, que funde a 130-133°C y que se carac-  
teriza además por una rotación específica (a 27°C en solución  
clorofórmica) de +72,5° (referido a la línea D de sodio).

EJEMPLO B

30 Una solución de 314 partes de 3-metoxi-16,16-dimetil-  
estra-1,3,5(10)-trien-17(β)-ol en 4500 partes de tetrahidrofura-



no se añade a una solución agitada de 4000 partes de alcohol  
terc-butílico en 105.000 partes de amoniaco líquido redestila-  
do. Se introduce, en porciones, suficiente sodio metálico, con  
agitación continuada, para mantener un color azul profundo du-  
5 rante 2 horas, tras lo cual el amoniaco se destila y la mezcla  
residual se destila con vapor de agua. A partir del destilado  
enfriado, se filtra el sólido granular el cual se lava con  
agua y se seca a 60°C en vacío. El producto así aislado es  
10 3-metoxi-16,16-dimetilestra-2,5(10)-dien-17 (β)-ol que funde a  
140-147°C.

EJEMPLO C

Una solución de 350 partes de 3,3-dimetoxi-16,16-  
dimetilestr-5(10)-en-17-ona en tetrahidrofurano, se mezcla  
con 500 partes de hidruro de litio-aluminio a -10°C, durante  
15 5 minutos. Se añaden 900 partes de acetato de etilo seguido  
por 50 partes de agua, 50 partes en volúmen de hidróxido só-  
dico 4N y 150 partes de agua. La mezcla de reacción se filtra  
entonces, se destila el disolvente y el residuo se recristali-  
za en pentano para dar 3,3-dimetoxi-16,16-dimetilestr-5(10)-en  
20 -17(β)-ol que funde a unos 99-101°C.

PREPARACION DE LOS PRODUCTOS FINALES

EJEMPLO 1

A una suspensión agitada de 3-metoxi-16,16-dimetil-  
estra-2,5(10)-dien-17(β)-ol en 80 partes de metanol, a tempera-  
25 tura ambiente, y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añaden  
unas 5 partes de ácido clorhídrico al 18 %. Aproximadamente  
1 hora y media más tarde, la solución resultante se diluye con  
200 partes de agua y la mezcla así obtenida se enfría. Los só-  
lidos insolubles se filtran, se lavan con agua, se secan en  
30 aire y se recristalizan en una mezcla de metanol y acetato de



etilo para dar 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona que funde a unos 172-175°C.

EJEMPLO 2

5 Toda la cantidad de 3,3-dimetoxi-16,16-dimetil-  
estr-5(10)-en-17 $\beta$ -ol preparado en el ejemplo C, se disuelve  
en 4000 partes de metanol. A la solución se añaden, a tempe-  
ratura ambiente, 500 partes en volúmen de ácido clorhídrico  
6N y se agita. Después de 3 horas, el ácido se neutraliza con  
10 hidróxido sódico, se concentra la solución y se diluye en por-  
ciones con agua. El sólido formado se separa por filtración,  
se lava con agua y se seca el aire. El sólido se recristaliza  
entonces dos veces en acetato de etilo para dar 17 $\beta$ -hidroxi-  
16,16-dimetilestr-4-en-3-ona que funde a unos 167-175°C.

EJEMPLO 3

15 El esteroide de esta invención se puede administrar  
en unidades de dosificación incluyendo, pero no limitándose  
necesariamente a estas formas, soluciones o suspensiones es-  
tériles para inyección intramuscular, composiciones intravagi-  
nales o rectales, tales como supositorios, comprimidos para  
20 la administración sublingual y pomadas y lociones (incluyendo  
soluciones o mezclas pulverizables) para administración local.

Como es bien conocido en la técnica farmacológica,  
la dosis apropiada depende en cualquier caso dado de la natu-  
raleza del estado a tratar y de su severidad, de la vía de ad-  
25 ministración, de la especie de mamífero implicado y de su  
tamaño e idiosincracia individual, etc. En general, y en tanto  
en cuanto se relaciona con dichos factores, la dosis diaria  
parenteral de 1 a 5 mg por kg de peso corporal aproxima-  
mente, es la sugerida.



EJEMPLO 4

Preparación de la solución estéril. Se prepara una solución estéril que contiene 10 mg por ml de 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona por disolución de 10 g de la misma en 50 ml de alcohol bencílico, diluyendo a 1 litro con polietilenglicol 400 y filtrando a continuación para eliminar microorganismos.

5

EJEMPLO 5

Preparación de una suspensión estéril. Se prepara una suspensión estéril mezclando 100 g de sorbitol con 30 mg de polietilenglicol 400 y 4 mg de alcohol bencílico, tras lo cual se efectúa la esterilización por filtración y al filtrado se añaden 250 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona estéril y micronizado. La mezcla resultante se pulveriza y se suaviza en un molino estéril.

10

15

EJEMPLO 6

Preparación de supositorios. Estos supositorios se preparan para que contengan, individualmente, 250 mg de 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona mediante moldeo de una mezcla de 250 g de esteroide micronizado, 800 g de polietilenglicol 6.000, 600 g de polietilenglicol 1.540 y 250 g de agua en 1.000 supositorios.

20

EJEMPLO 7

Preparación de comprimidos. Los comprimidos se preparan para que contengan, individualmente, 60 mg de 17 -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona por compresión de una mezcla de 60 mg del esteroide micronizado, 75 g de polietilenglicol 4.000 en polvo, 75 g de polietilenglicol 6.000 en polvo y 150 g de manitol en 1.000 comprimidos.

25

30

EJEMPLO 8



Preparación de una pomada. Se funde una mezcla de 500 partes de alcohol estearílico, 4 partes de alcohol cetílico y 20 partes de polietilenglicol 400, tras lo cual se añade, con agitación, 10 partes de 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona. La mezcla resultante se calienta a 70-75°C y se añade entonces a 50 partes de agua conteniendo 1 parte de laurilsulfato de sodio a la misma temperatura. La mezcla así obtenida se agita hasta que comienza a enfriar y solidificar.

Otros vehículos que pueden ser combinados con 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona, para preparar una composición adaptada para la aplicación local, comprenden alcoholes grasos, ácidos grasos, petrolato líquido, monoestearato de glicerol, glicerol, propilenglicol y otros polialcoholes, polímeros de etilenglicol, aceites vegetales surfactantes, grasas, ésteres de ácidos grasos y alcoholes grasos, agua y bases o geles en emulsión, hidratados o anhidros.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con el No. de Ser. 364.340 de 29 de mayo de 1.973, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 17 $\beta$ -HIDROXI-16,16-DIMETILESTR-4-EN-3-ONA; caracterizándose por lo siguiente:

MGE



1.- Procedimiento para la preparación de 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona, caracterizado porque comprende someter a hidrólisis ácida 16,16-dimetilestran-17 $\beta$ -ol en donde el anillo A contiene una estructura 3-ceto- $\Delta^4$  cubierta.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza 3-metoxi-16,16-dimetilestra-2,5-(10)-dien-17 $\beta$ -ol con ácido clorhídrico.

10

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hidroliza 3,3-dimetoxi-16,16-dimetilestr-5(10)-en-17 $\beta$ -ol con ácido clorhídrico.

4.- Procedimiento para la preparación de 17 $\beta$ -hidroxi-16,16-dimetilestr-4-en-3-ona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 5 SET. 1974

G.D. SEARLE & CO.

L. GÓMEZ AGUDO Y MOJET  
P. Firmador: L. Gueta Fernández

MG