

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 836.741

N° 283 M

Classification internationale : A 61 k — C 07 c

Médicament à base de 7 alpha, 17-diméthyltestostérone, pour le traitement thérapeutique hormonal.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 25 août 1960, à 16^h 20^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 13 mars 1961.

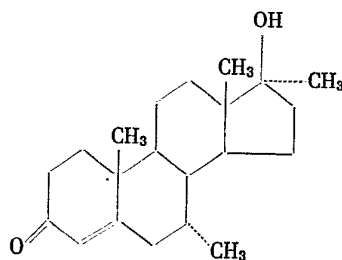
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 8 de 1961.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 6 juin 1958, sous le n° 740.194, aux noms de MM. J. Allan CAMPBELL et John Claude BABCOCK.)

(Brevet résultant de la division de la demande de brevet d'invention, P.V. n° 796.251, déposée le 1^{er} juin 1959.)

La présente invention est relative à un nouveau composé stéroïde pharmaceutique.

Le nouveau composé pharmaceutique est la 7-alpha, 17-diméthyltestostérone et il a la formule développée suivante :



La 7 alpha, 17-diméthyltestostérone est un solide cristallin blanc ayant un point de fusion de 163 à 165 °C. et un poids moléculaire de 316.47.

On peut préparer commodément la 7 alpha, 17-diméthyltestostérone en isomérisant le 17 alpha-méthyl-5-androstène-3 bêta, 17 bêta-diol, composé connu, en 6-déhydro-17-méthyltestostérone, en faisant réagir ce dernier composé avec un halogénure de méthyl-magnésium en présence d'un agent favorisant une addition en positions 1 et 6, par exemple du chlorure cuivreux, et en séparant le mélange d'épimères 6 alpha et 6 bêta ainsi obtenus.

Exemple. — On distille une solution de 40 g de 17 alpha-méthyl-5-androstène-3-bêta, 17 bêta-diol et de 170 g de para-quinone dans 1,3 litre de toluène jusqu'à ce qu'on ait recueilli 250 ml de distillat. A la solution restante, on ajoute, tout en agitant, une solution de 32 g de butylate tertiaire d'aluminium dans 100 ml de toluène sec. On chauffe le mélange au reflux durant cinquante minutes puis on évapore environ la moitié du toluène sous un courant d'azote. On ajoute de l'éther et on lave

la solution avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium puis avec de l'eau. On extrait les phases aqueuses avec de l'éther que l'on réunit à la phase étherée, on sèche ensuite le tout et on évapore le solvant. Le résidu, dissous dans des hexanes, est chromatographié sur une colonne de 300 g de silicate de magnésium (« Florisil ») que l'on développe avec des portions de 250 ml de solvant ayant la composition suivante et pris dans l'ordre indiqué : deux portions d'hexanes, 7 portions d'hexanes additionnés de 2 % d'acétone; 4 portions d'hexanes additionnés de 4 % d'acétone; 8 portions d'hexanes additionnés de 6 % d'acétone, 5 portions d'hexanes additionnés de 10 % d'acétone, 11 portions d'hexanes additionnés de 12 % d'acétone et 4 portions d'hexanes additionnés de 20 % d'acétone. On réunit les fractions 22 à 26 et on les recristallise dans un mélange d'hexanes additionnés d'acétone pour obtenir 6,5 g de 6-déhydro-17-méthyl-testostérone ayant un point de fusion de 182° à 191 °C (alpha)_D = + 21 ° (chloroforme). Le spectre d'absorption dans l'ultra-violet du composé (en solution dans de l'éthanol) présente un maximum à 284 millimicrons ($a_M = 22\ 725$).

Analyse :

Calculé pour $C_{20}H_{28}O_2$:

C, 79,95 %; H, 9,39 %

Trouvé :

C, 79,60 %; H, 9,55 %

On agite un mélange de 0,4 g de chlorure cuivreux, 20 ml de bromure de méthyl-magnésium 4 M dans de l'éther et 60 ml de tétrahydrofurane redistillé; on refroidit ce mélange dans un bain de glace durant l'addition d'un mélange de 2 g de 6-déhydro-17-méthyltestostérone (préparée comme décrit ci-dessus), 60 ml de tétrahydrofurane redistillé et 0,2 g de chlorure cuivreux. On

retire le bain de glace et on poursuit l'agitation durant quatre heures. On ajoute ensuite avec précaution de la glace et de l'eau, on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique 3 N et on extrait plusieurs fois à l'éther. On réunit les extraits étherés et on les lave avec une solution de saumure et de carbonate de sodium puis avec une saumure, puis on sèche les extraits sur du sulfate de magnésium anhydre. On filtre la solution séchée et on verse le filtrat sur une colonne de 75 g de silicate de magnésium (« Florisil ») garnie à l'état humide avec des hexanes (« Skellysolve B »). On élue la colonne avec 250 ml d'hexanes, 0,5 litre d'hexane additionnés de 2 % d'acétone, 2 litres d'hexanes additionnés de 4 % d'acétone et 3,5 litres d'hexanes additionnés de 6 % d'acétone. On recueille quatre fractions de 250 ml puis des fractions de 150 ml. On réunit les résidus des fractions 8 à 16 et on les rechromatographie sur une colonne de 125 g de silicate de magnésium. On élue la colonne avec des hexanes additionnés de 6 % d'acétone et on recueille l'éluat en portions de 150 ml. On réunit les fractions 18 à 29 et on les dissout dans de l'acétone, on décolore au noir animal et on recristallise dans l'acétone. On obtient ainsi un gramme d'un mélange cristallin des 7-épimères de la 7,17-diméthyltestostérone ayant un point de fusion de 120° à 140° C. On chauffe ce mélange au reflux avec 1 g de chloranile dans 30 ml d'alcool butylique tertiaire durant une heure quarante minutes. On évapore le mélange réactionnel à siccité sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur une colonne de 125 g de silicate de magnésium (« Florisil ») et on élue la colonne avec des hexanes additionnés de 5 % d'acétone. On réunit les premières fractions on les évapore, et on recristallise le résidu dans de l'acétone. On obtient ainsi la 7 alpha, 17-diméthyltestostérone sous la forme d'un solide cristallin ayant un point de fusion de 163° à 165° C; $(\alpha)_D^{25} = +90^\circ$ (chloroforme). Le spectre dans l'ultra-violet du composé (en solution dans l'éthanol) présente un maximum à 243 millimicrons ($\alpha_M = 16\,250$).

Analyse :

Calculé pour $C_{21}H_{32}O_2$:

C, 79,69 %, H, 10,19 %

Trouvé :

C, 79,22 %, H, 9,91 %

On peut administrer la 7 alpha, 17-diméthyltestostérone à des patients par voie orale ou parentérale. Pour une administration orale le nouveau composé se formule sous forme de tablette, de comprimé, de poudre, de pilule ou de capsule en utilisant des excipients inertes acceptables en pharmacie et connus dans la technique. Pour une administration parentérale, on formule le nouveau composé sous forme d'une solution ou d'une sus-

pension en utilisant des excipients inertes acceptables en pharmacie et connus dans la technique.

Propriétés pharmacologiques.

Activité anabolique. — La 7 alpha, 17-diméthyltestostérone présente une activité anabolique marquée après administration orale ou parentérale.

Activité androgène. — La 7 alpha, 17-diméthyltestostérone présente une activité androgène marquée après administration orale ou parentérale.

Activité d'inhibition des hormones gonadotropes.

— La 7 alpha, 17-diméthyltestostérone présente une activité d'inhibition des hormones gonadotropes chez les femmes.

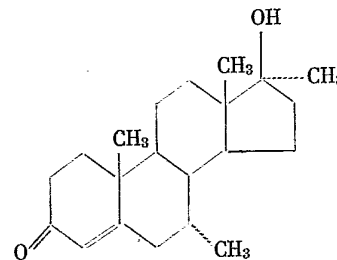
Applications thérapeutiques.

Réponse anabolique. — En se basant sur des résultats obtenus chez des singes, on peut utiliser une dose de 5 à 10 mg de 7 alpha, 17-diméthyltestostérone par jour, administrée par voie orale sous forme de comprimés, pour produire une réponse anabolique satisfaisante chez des patients.

RÉSUMÉ

À titre de nouveau médicament utile en thérapeutique hormonale, la 7 alpha, 17-diméthyltestostérone caractérisée par les points suivants :

1° Sa formule développée est :



2° On a constaté que ses propriétés pharmacologiques sont :

- a. Une activité anabolique;
- b. Une activité androgène;
- c. Une activité d'inhibition des hormones gonadotropes.

3° On peut utiliser le nouveau médicament pour produire une réponse anabolique.

4° On peut administrer le nouveau médicament :

- a. Oralement sous forme de comprimés, en mélange avec des excipients inertes acceptables en pharmacie et connus dans la technique;
- b. Par voie parentérale sous forme de solution ou de suspension en utilisant des excipients inertes acceptables en pharmacie et connus dans la technique.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY

Par procuration :

SIMONNOT, RINUY et BLUNDELL