



29

31618

231618

C E R T I F I C A D O

D E

A D I C I O N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 230.081, por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE HORMONAS ESTEROIDES, SUBSTITUÍDOS EN LA POSICIÓN 4", a favor de la firma italiana SOCIETÁ FARMACEUTICI ITALIA, residente en MILÁN (Italia), via F. Turati, n° 18.

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente certificado de adición se refiere a unas mejoras en el objeto de la patente principal n° 230.081, por procedimiento para la preparación de análogos de hormonas esteroideas, substituídos en la posición 4.

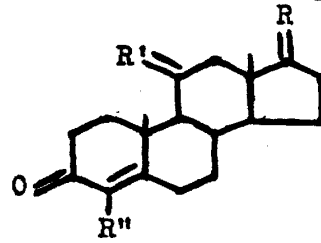
5.

En la solicitud de patente italiana N° prov. 10.596/55 depositada en 20 de Julio de 1955 y titulada: "Análogos de hormonas esteroideas substituídos en la posición 4 y procedimiento para su obtención", la solicitante reivindicaba un procedimiento para preparar compuestos representados por la fórmula estructural

10.



231618²⁹

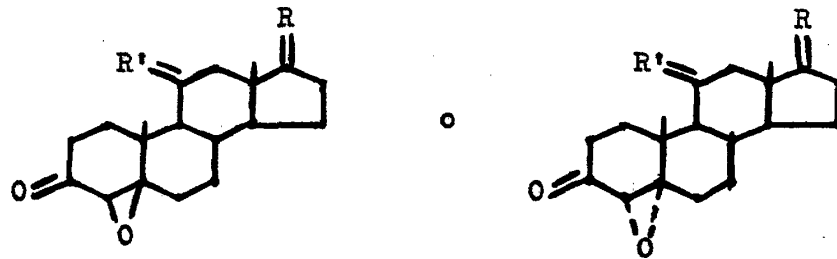


en la cual R es (H)OCOCH₃; =O; (H)COCH₃; (H)COCH₂OCOCH₃;
(OH)COCH₂OCOCH₃

R' es H₂; (H)OH; =O

R'' es -OH, aciloxi; Br, Cl, F

5. en la cual se hace reaccionar un 4,5-epoxi-3-keto-esteroide (epímeros alfa y beta), incluido en la fórmula general

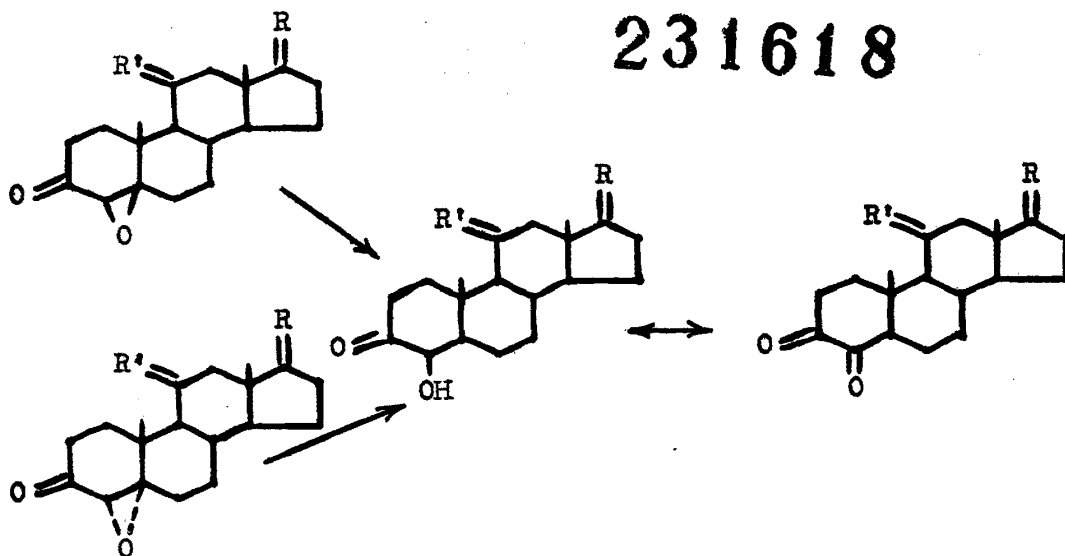


(en las cuales R y R' tienen el significado mencionado anteriormente), con ácidos minerales en un disolvente orgánico.

10. Utilizando, por ejemplo, ya sea ácido sulfúrico concentrado en ácido acético anhidro, o ácido fluorhídrico acuoso en ácido acético, o H₂SO₄ diluido en alcohol metílico o en benceno, obteníamos (de un 4beta,5-epoxi-3-keto-esteroide o un 4alfa,5-epoxi-3-keto-esteroide) un 4-hidroxi-3-keto- Δ^4 -esteroide (forma enólica) o el 3,4-diketo-esteroide (forma ketónica) según las siguientes fórmulas
- 15.



231618



(en las cuales R y R' tienen el significado mencionado anteriormente).

- Ahora hemos encontrado que se puede efectuar la misma reacción con rendimientos iguales y con los mismos materiales de partida, utilizando trifluoruro de boro (en forma de tanto eterate como de complejo similar) en un disolvente orgánico, en lugar del ácido (por ejemplo H_2SO_4 concentrado). Este procedimiento tiene la ventaja de evitar un medio fuertemente ácido que, en algunos casos, podría perjudicar o transformar ulteriormente las sustancias utilizadas. Por ejemplo, según los ejemplos 9, 10, 11, 12 y 13 de dicha solicitud de patente principal, tratando los 4,5-epóxidos de testosterona y desoxicorticosterona con H_2SO_4 y ácido acético, hemos obtenido los 17-acetales y los 21-acetales del 4-hidroxi-esteroide, mientras que procediendo según el procedimiento de la presente patente de adición, se obtiene los 4-hidroxi-esteroides que tienen un grupo alcohólico libre en las posiciones 17 y 21.

El siguiente ejemplo ilustra la presente invención sin limitar su alcance.



231018

E J E M P L O 1. Δ^4 -pregnen-4-ol-3,20-diona

5. Se disuelve 1 g de 4beta,5-epoxi-pregnan-3,20-diona de punto de fusión 135°C en 25 ml de benceno anhidro, se añade 0.435 g de trifluoruro-eterato de boro y el todo es dejado reposar durante la noche. La solución es tratada entonces con una solución de bicarbonato sódico, lavada con agua y secada. Se destila benceno. El residuo, recristalizado de metilalcohol, da 350 mg de Δ^4 -pregnen-4-ol-3,20-diona de punto de fusión $225-230^{\circ}\text{C}$, que no rebaja el punto de fusión al ser mezclado con el producto obtenido según la patente principal.
- 10.

E J E M P L O 2. Δ^4 -pregnen-4-ol-3,20-diona

15. Se trata como en el ejemplo 1, 1 g de 4alfa,5-epoxi-alopregnano-3,11,20-triona de punto de fusión $234-235^{\circ}\text{C}$. Se obtiene 150 mg de Δ^4 -pregnen-4-ol-3,20-diona de punto de fusión $228-232^{\circ}\text{C}$, idéntico al producto del ejemplo 1.

E J E M P L O 3. Δ^4 -pregnen-4,21-diol-3,20-diona

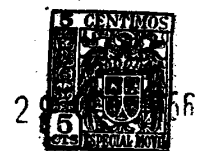
20. Procediendo según el ejemplo 1, se obtiene, de 1 g de 4 beta,5-epoxi-pregnan-21-ol-3,20-diona de punto de fusión $142-143^{\circ}\text{C}$, 400 mg de Δ^4 -pregnen-4,21-diol-3,20-diona de punto de fusión $210-212^{\circ}\text{C}$.

	encontrado %:	C 72.82 ;	H 8.88;
para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$	calculado %:	72.80	8.73.

25. Acetilando de manera usual se obtiene el diacetato de Δ^4 -pregnen-4,21-diol-3,20-diona de punto de fusión $198-200^{\circ}\text{C}$, idéntico a una muestra del producto obtenido según la patente principal.

E J E M P L O 4. Δ^4 -androstén-4,17beta-diol-3-ona

30. Procediendo como en el ejemplo 1, de 0.5 g de 4beta,5-epoxi-eticolano-17 β -ol-3-ona de punto de fusión $156-157^{\circ}\text{C}$, se obtiene 200 mg de Δ^4 -androstén-4,17beta-diol-3-ona, de



231618

punto de fusión 222-223°C.

Acetilando este compuesto de la manera usual, se obtiene el diacetato de punto de fusión 170-172°C, idéntico al compuesto preparado según la patente principal.

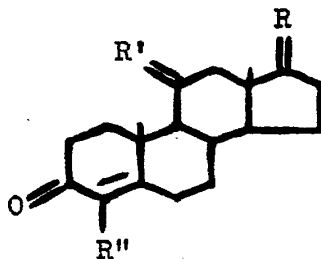
- 5. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica, con los medios, tiempos, temperaturas y proporciones más convenientes por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 10.

= . =

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana número 4796 del 29 de Marzo de 1956.

- 15. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 230.081, por procedimiento para la preparación de análogos de hormonas esteroideas, substituídos en la posición 4, representadas por la fórmula estructural general



en la cual R es (H)OH; =O; (H)COCH₃; (H)COCH₂OH; (OH)COCH₂OH



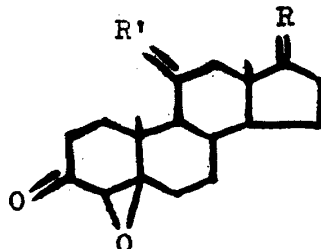
R' es H₂; (H)OH; =O

231618

29

R'' es OH; aciloxi

caracterizadas porque comprenden el hacer reaccionar un 4,5-epoxi-3-keto-esteroide incluido en la fórmula general



5. (en la cual R y R' tienen el significado mencionado anteriormente), con trifluoruro de boro en un disolvente orgánico.
 2. Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque el trifluoruro de boro es utilizado en forma de un eterato y como disolvente orgánico se emplea benceno.
10.
 3. Mejoras según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizadas porque el producto obtenido es un 4-hidroxi-3-keto- Δ^4 -esteroide (forma enólica) o una 3,4-diketona (forma ketónica).
 4. Mejoras según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizadas porque el 4,5-epoxi-3-keto-esteroide es un 4beta-, 5beta-epóxido.
15.
 5. Mejoras según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizadas porque el 4,5-epoxi-3-keto-esteroide es un 4alfa-, 5alfa-epóxido.
20.
 6. Mejoras según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizadas porque el 4,5-epoxi-3-keto-esteroide es una mezcla de 4beta-, 5beta- y 4alfa-, 5alfa-epóxidos.
 7. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 230.081 por "procedimiento para la preparación de análogos de hormonas esteroides, substituídos en la posición 4".
- 25.



231618

29

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

Madrid, a 30 de Octubre de 1956

5.

SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA

p.a.

JAIME ISERN
P. P.

MO
M:mr
N:mp