

30



231622

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° 231.622"  
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANALOGOS DE HORMO-  
NAS ESTEROIDES, SUBSTITUIDOS EN LA POSICION 4, QUE PRESENTAN  
ACTIVIDAD ANABOLICA", a favor de SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA,  
de nacionalidad italiana, domiciliada en MILAN, (Italia), via  
P. Turati, 18.

= . . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

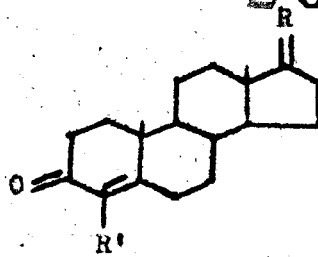
5. El presente certificado de adición se refiere a mejo-  
ras en el objeto de la patente principal n° 231.622 por "Pro-  
cedimiento para la preparación de análogos de hormonas este-  
roides substituidos en la posición 4, que presentan actividad  
anabólica".

El objeto de la presente invención es la preparación  
de derivados de 19-nortestosterona substituidos en la posi-  
ción 4.

10. Los compuestos objeto de la presente invención pueden  
ser representados por la fórmula general



231622



en la cual R es (H)OH; (H)OR<sup>n</sup>; =O; (CH<sub>3</sub>)OH; (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)OH,  
 R' es Cl, F, OH,  
 y R<sup>n</sup> es acilo.

5.

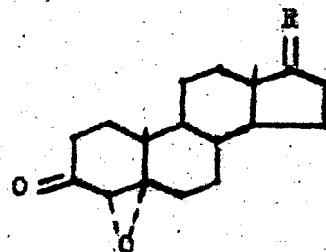
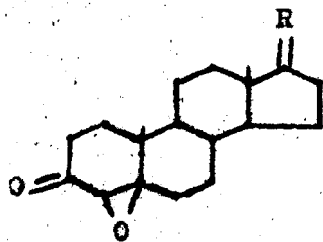
Los compuestos objeto de la presente invención presentan una elevada actividad anabólica sobre las proteínas y una actividad andrógena muy baja.

10.

Esta propiedad permite aprovecharse de la actividad anabólica de estos productos sin estimular la actividad sexual, y hace a estos productos útiles para el tratamiento del agotamiento, osteoporosis, flaqueza, convalecencias, recién nacidos prematuros, retrasos de crecimiento, y senilidad.

15.

Los compuestos de la presente invención son preparados de acuerdo con un perfeccionamiento del procedimiento objeto de la solicitud de patente italiana Serial N° 10596/55 de la solicitante, depositada en 20 de Julio de 1955 y titulada "Análogos de hormonas esteroideas substituídos en la posición 4 y procedimiento para obtenerlos", haciendo reaccionar una 4,5-epoxi-19-nortestosterona, representada por las fórmulas:



231622

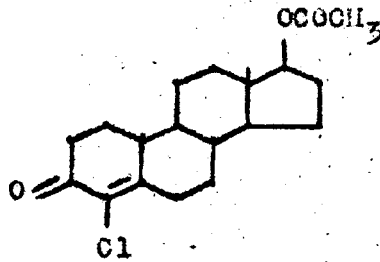


en las cuales R es (H)OH; =O; (CH<sub>3</sub>)OH; (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH;  
con un ácido mineral en un disolvente orgánico.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención  
sin limitar su alcance.

5. EJEMPLO 1.

Acetato de 4-cloro-19-nortestosterona



Se disuelve 1.9 g de 19-nortestosterona en 120 ml de metanol y se los trata con 3.8 ml de NaOH 4N y 7 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 36% durante 1 hora.

10. La solución entonces es acidificada con 0.4 ml de ácido acético, diluida con agua y extraída con acetato de etilo. El extracto es lavado con agua, secado y destilado.

15. Se acetilo 1.9 g de la mezcla de 4beta,5-epoxi-19-nor-etio-colano-17beta-ol-3-ona y 4alfa,5-epoxi-19-nor-androstano-17beta-ol-3-ona así obtenida, con piridina y anhídrido acético a temperatura ambiente durante 16 horas. Procediendo según es usual, se obtiene 1.95 g de la mezcla de epóxidos-acetatos que son recristalizados de éter de petróleo y proporcionan 1.42 g de acetato de 4beta,5-epoxi-19-nor-etio-colano-17beta-ol-3-ona de punto de fusión 110-112°C,  $[\alpha]_D^{25} = -102^\circ$  (en CHCl<sub>3</sub>).

20. Se trata 0.5 g de acetato de 4beta,5-epoxi-19-nor-etio-colano-17beta-ol-3-ona en 20 ml de cloroformo que contiene 2 ml de etanol, con HCl anhidro durante 30 minutos. Después de lavar con agua, secar y destilar, el residuo es cris-

25.

30-00

231622

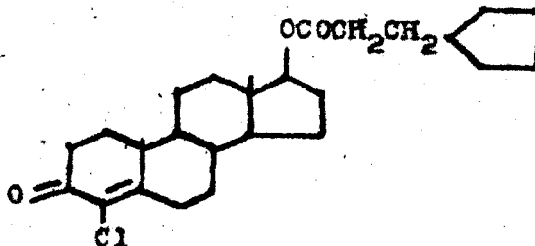


talizado de metanol y se obtiene 0.5 g de acetato de 4-cloro-  
-19-nor-testosterona de punto de fusión 168-170°C,  $\lambda_{max}$   
255 m $\mu$ ,  $\epsilon = 13.980$ .

EJEMPLO 2.

5.

Ciclopentilpropionato de 4-cloro-19-nor-testosterona



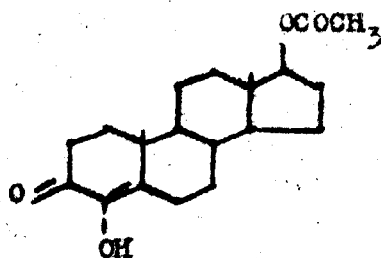
El procedimiento es realizado como en el ejemplo 1, excepto en que el epóxido-acetato es substituído por el ciclopentilpropionato.

Se obtiene el ciclopentilpropionato de 4-cloro-19-nortestosterona que tiene  $\lambda_{max}$  257 m $\mu$  y  $\epsilon = 12.806$ .

10.

EJEMPLO 3.

17-acetato de 19-nor- $\Delta^4$ -androsten-4,17beta-diol-3-ona



Se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente 0.5 g de acetato de 4beta,5-epoxi-19-nor-etiocclano-17beta-ol-3-ona en 2.5 ml de ácido acético y 1 ml de solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en ácido acético (proporción 1:4 en volumen). La solución es diluída con hielo y extraída con benceno. El extracto es lavado con álcali y agua, secado y destilado. El residuo es recogido con metanol y proporciona 0.35 g de 17-

15.

231622

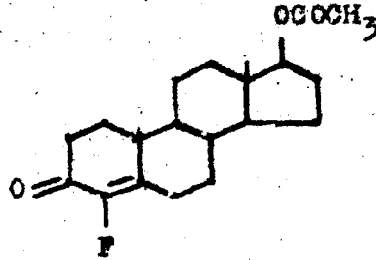
300



-acetato de 19-nor- $\Delta^4$ -androstena-4,17beta-diol-3-ona de punto de fusión 210-212°C,  $\lambda$  max 276 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 12.370.

EJEMPLO 4.

Acetato de 4-fluoro-19-nortestosterona

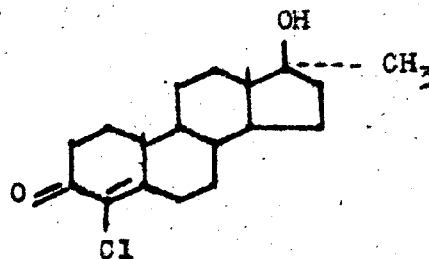


5. Se trata 0.5 g de acetato de 4beta,5-epoxi-19-nor-etiocolano-17beta-ol-3-ona en 15 ml de cloroformo y 1.5 ml de etanol absoluto, con una corriente de HF anhidro durante 50 minutos. Entonces se añade una cantidad de una solución 2N de NaOH, insuficiente para neutralizar el ácido fluorhídrico, el precipitado es separado, lavado con agua, secado, y el disolvente es destilado.
- 10.

De éter-éter de petróleo se obtiene el acetato de 4-fluoro-19-nortestosterona,  $\lambda$  max 241 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 12.200.

EJEMPLO 5.

15. 4-cloro-17alfa-metil-19-nortestosterona



El 17alfa-metil-19-nortestosterona es epoxidado con peróxido de hidrógeno alcalino tal como se ha descrito en el ejemplo 1. El epóxido bruto así obtenido es disuelto, entonces, en cloroformo-etanol y tratado con HCl anhidro tal como

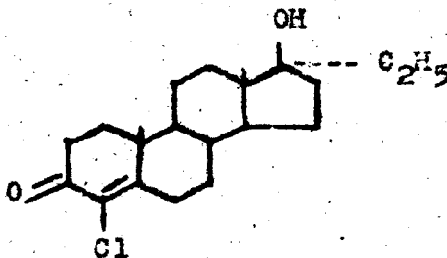


231622<sup>30</sup>0

en el ejemplo 1. Se obtiene el 4-cloro-17alfa-metil-19-nortestosterona,  $\lambda_{max}$  256 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 13.400.

E J E M P L O 6.

4-cloro-17alfa-etil-19-nortestosterona



5. Se efectúa el procedimiento como en el ejemplo 5, partiendo de la 17alfa-etil-19-nortestosterona. Se obtiene la 4-cloro-17alfa-etil-19-nortestosterona,  $\lambda_{max}$  256 m $\mu$ ,  $\epsilon$  = 12.700.

E J E M P L O 7.

10. Actividad farmacológica del ciclo-pentilpropionato de 4-cloro-19-nortestosterona

15. El ciclo-pentilpropionato de 4-cloro-19-nortestosterona inyectado en ratas impúbedas, castradas de acuerdo con el método de Hershberger y otros (Proc. Soc. Expt. Biol. y Med. 83, 175, (1953)), en dosis de 250  $\gamma$ , aumenta el peso del músculo "levator ani" de 11.7 mg a 32 mg, mientras que el ciclo-pentilpropionato de 19-nortestosterona aumenta el peso de dicho músculo de 11.7 mg a 40.1 mg.

20. El ciclo-pentilpropionato de 4-cloro-19-nortestosterona aumenta el peso de la próstata de 8.8 a 21.4 mg (el ciclo-pentilpropionato de 19-nortestosterona, de 8.8 a 44.1 mg) y el peso de las vejigas seminales de 5.6 a 19.7 mg (el ciclo-pentilpropionato de 19-nortestosterona de 5.6 a 42.2 mg).

25. Consiguientemente, la relación entre la actividad anabólica y la actividad andrógena calculada según Hershber-



231622<sup>300</sup>

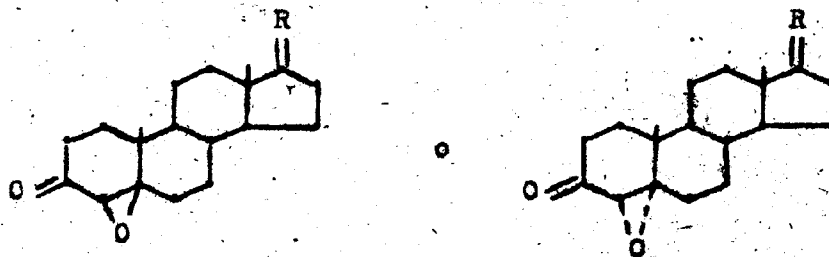
ger y otros, es de 1.61 para el ciclopentilpropionato de 4-cloro-18-nortestosterona y 0.80 para el ciclopentilpropionato de 19-nortestosterona.

5. La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

NOTA

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana n° 7637/56 del 21 de Mayo de 1956.

15. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal n° 231.622 por "Procedimiento para la preparación de análogos de hormonas esteroides, substituídos en la posición 4, que presentan actividad anabólica", particularmente una alta actividad anabólica y una actividad andrógena muy baja, caracterizadas porque comprenden el hacer reaccionar una 4,5-epoxi-19-nortestosterona, representada por las fórmulas





30 0  
231622

(en la cual R es (H)OH, =O, (CH<sub>3</sub>)OH, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)OH), con un ácido mineral en un disolvente orgánico.

5. 2. Mejoras en el objeto de la patente principal n<sup>o</sup> 231.622 por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANALOGOS DE HORMONAS ESTEROIDES SUBSTITUIDOS EN LA POSICION 4, QUE PRESENTAN ACTIVIDAD ANABOLICA".

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Octubre de 1956.

SOCIETA FARMACUTICI ITALIA

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES  
P. P.

tr: mor  
mp.