



333

285077

CERTIFICADO
DE
ADICION

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL N° 274.471",
por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 4-HIDROXI-3-CETO-DELTA⁴-
-ESTEROIDES", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI
ITALIA, domiciliada en MILAN (Italia), Largo Guido Donegani
1-2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

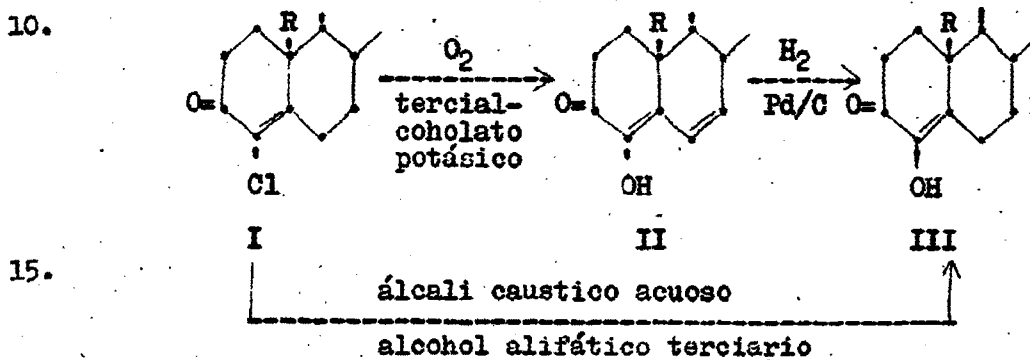
Este invento se refiere a una mejora en la síntesis
para obtener los 4-hidroxi-3-ceto-delta⁴-esteroides de la
serie del androstano y del 19-nor-androstano. En la solicitud
de patente principal: "Un procedimiento para preparar los
5. 4-hidroxi-3-ceto-delta⁴-esteroides" (N° 274.471, depositada
el 9 de febrero de 1.962), la peticionaria describe
y reivindica un nuevo procedimiento para obtener los
4-hidroxi-3-ceto-delta⁴-esteroides (III) de la se-
rie normal y de la serie 19-nor de los correspondientes

17 JUN 1957

= 2 =

285077

4-cloro-derivados (I) por reacción con oxígeno en presencia de la sal potásica de un alcohol alifático terciario, tal como el tercibutilato de potasio, seguida por hidrogenación catalítica de los 4-hidroxi-3-ceto-delta^{4,6}-esteroides (II).



R = H o CH₃

20. Ahora se ha descubierto que los 4-cloro-3-ceto-delta⁴-androstenos (I) de la serie normal y de la serie 19-nor, después de reacción con un hidróxido alcalino disuelto en un alcohol alifático terciario, en atmósfera de gas inerte, dan directamente los correspondientes 4-hidroxi-3-ceto-delta⁴-androstenos (III).

Según el invento que aquí se expone, los 4-cloro-3-ceto-delta⁴-esteroides de la serie androstánica y 19-nor



285077

- androstánica (preparados según B. Camerino y colaboradores: patentes belgas nº 549.701, 552.152, 552.153 y 557.735) se disuelven en un alcohol alifático terciario, tal como el alcohol butílico terciario o el alcohol amílico terciario,
5. y se hacen reaccionar con un exceso de un hidróxido alcalino acuoso, tal como el hidróxido sódico o el potásico, en una atmósfera de gas inerte, tal como el nitrógeno, en caliente, de preferencia a la temperatura de ebullición del alcohol usado, durante un período de tiempo que varía entre unos
10. minutos y algunas horas. Terminado el tratamiento, se neutraliza la mezcla reaccional con ácidos, tales como el ácido acético o ácidos minerales diluidos, y luego se la diluye con agua. El esteroide se aísla de preferencia por extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua.
15. Los productos brutos resultantes, es decir, los 4-hidroxi-3-ceto-delta⁴-androstenos de las series normal y 19-nor, pueden purificarse por cristalización a partir de un disolvente orgánico o por cromatografía sobre sustancias
20. adsorbentes, tales como el Florisil (marca comercial registrada), seguida de elución y cristalización, o bien pueden transformarse en sus derivados acilo por acilación de los grupos hidroxilo secundarios contenidos en ellos con el cloruro o el anhídrido de un ácido orgánico, en presencia
25. o ausencia de aminas terciarias, y purificación sucesiva según los procedimientos usuales.



285677

Los 4-hidroxi-3-ceto-delta⁴-esteroides de la serie androstánica y de la serie 19-nor-androstánica son útiles en terapéutica como productos anabólicos y androgénicos.

5.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar el invento, sin por eso limitarlo.

E J E M P L O 1.

10.

4-hidroxi-testosterona

15.

20.

25.

En atmósfera de nitrógeno, se calientan en reflujo durante 15 minutos 0,500 g de 4-cloro-testosterona con 40 cc de butanol terciario (o de alcohol amílico terciario) y luego se añade una solución de 0,500 g de hidróxido potásico (o hidróxido sódico) en 10 cc de agua. Una hora después de la adición, se neutraliza la solución con ácido acético y se la extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con hidróxido sódico acuoso al 5% y luego con agua, hasta neutralidad, y se evapora el disolvente en vacío. El residuo, que presenta un λ_{\max} a 280 milimicras con $\epsilon = 7000$, se cromatografía sobre Florisil. De las fracciones eluidas con benceno/éter etílico 1:1, cristaliza por adición de éter etílico la 4-hidroxi-testosterona, de punto de fusión = 221-223°C.



285077

EJEMPLO 2.

4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona

5. Procediendo como en el ejemplo 1, a partir de 0,500 g de 4-cloro-17alfa-metil-testosterona se obtiene 4-hidroxi-17alfa-metil-testosterona, de punto de fusión = 170-172°C.

EJEMPLO 3.

4-hidroxi-19-nor-testosterona

10. Procediendo como en el ejemplo 1, a partir de 1,5 g de acetato de 4-cloro-19-nor-testosterona se obtiene 4-hidroxi-19-nor-testosterona, de punto de fusión = 188 - 190°C.

15. EJEMPLO 4.

4-hidroxi-17alfa-metil-19-nor-testosterona

20. Procediendo como en el ejemplo 1, a partir de 1,5 g de 4-cloro-17alfa-metil-19-nor-testosterona se obtiene 4-hidroxi-17alfa-metil-19-nor-testosterona, de punto de fusión = 168-170°C.

EJEMPLO 5.

4,11beta-dihidroxi-testosterona

25. Procediendo como en el ejemplo 1, a partir de 1,5 g de 4-cloro-11beta-hidroxi-testosterona se obtiene 4,11beta-dihidroxi-testosterona (punto de fusión = 210-212°C).

= 6 =



285077

EJEMPLO 6.

4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona

Procediendo como en el ejemplo 1, a partir de 1,5 g de 4-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-metil-testosterona se obtiene 4,11beta-dihidroxi-17alfa-metil-testosterona, de punto de fusión = 183-185°.



285077

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente italiana N° 2814/62 del 13 de febrero de 1.962.

5.

1. Mejoras en el objeto de la patente principal N° 274.471, por "Un procedimiento para preparar 4-hidroxi-3-⁴-ceto-delta⁴-estéroides", de las series androstánica y 19-nor-androstánica, caracterizadas por el hecho de que los correspondientes 4-cloro-3-ceto-delta⁴-esteroides, disueltos en un alcohol alifático terciario tal como el alcohol butílico terciario o el alcohol amílico terciario, se hacen reaccionar con un hidróxido alcalino acuoso, tal como el hidróxido sódico o el potásico, en atmósfera de gas inerte y en caliente, de preferencia a la temperatura del punto de ebullición del alcohol empleado, por un período que varía de unos minutos a algunas horas, y por el hecho de que los 4-hidroxi-3-ceto-delta⁴-esteroides así obtenidos se aíslan y purifican de manera conocida.

20.

2. Mejoras en el objeto de la patente principal N° 274.471, por "Un procedimiento para preparar 4-hidroxi-3-⁴-ceto-delta⁴-estéroides".

25.



285077

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

Madrid, a 12 de febrero de 1.963.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

p. a.

5.

JANNE ISERN MIRALLES
P.P.