

347684 2 / NO



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Domicilio: Wilmington, Delaware, ESTADOS UNIDOS

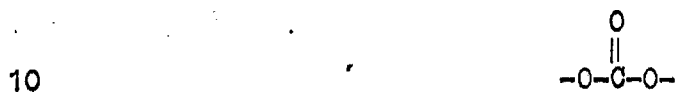
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE NUEVOS ESTERES DE TESTOSTERONA".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-  
dense n.º. 597.555 del 29 de Noviembre  
de 1.966.

IG.

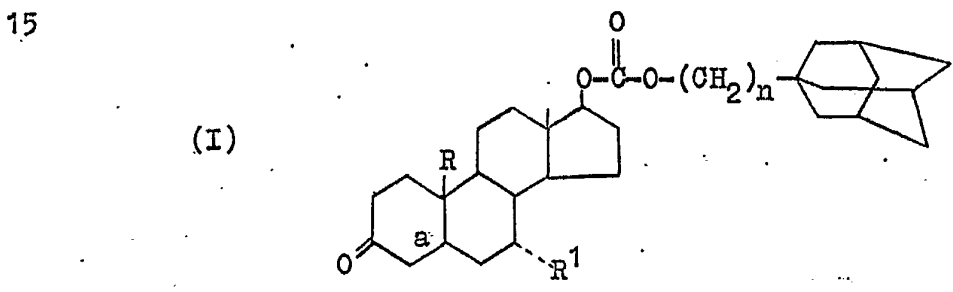


1 Este invento se refiere a nuevos ésteres de testos-  
 2 terona y a ciertos otros 17β-hidroxiesteroides que pre-  
 3 sentan las estructuras de la testosterona y a procedimien-  
 4 tos para la preparación de los mismos. Estos ésteres son  
 5 los 1-adamantil- o 1-adamantilmetil-carbonatos de testos-  
 6 terona o derivados afines, es decir, están caracterizados  
 7 por la presencia en el átomo de carbono 17 del grupo car-  
 8 bonildioxi:



que está unido a un radical 1-adamantilo o 1-adamantilme-  
 11 tilo.

Los nuevos ésteres de este invento están represen-  
 12 tados por la fórmula general

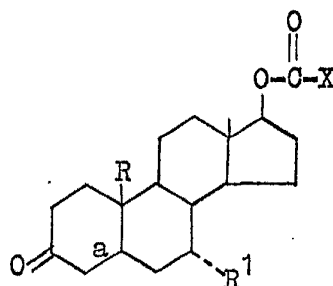


20 donde R y R<sup>1</sup> son cada uno de ellos hidrógeno o metilo;  
 21 a es un enlace sencillo o doble entre los átomos de car-  
 22 bono 4 y 5 del esteroide y cuando es un enlace sencillo,  
 23 el átomo de hidrógeno de la posición 5 se encuentra en  
 24 la configuración α; y n es 0 ó 1.



1 El invento también incluye como productos nue-  
vos los haloformiatos de testosterona o derivados afi  
nes, que son los productos intermedios en uno de los  
métodos utilizados para preparar los carbonatos del in  
5 vento. Estos haloformiatos tienen la fórmula

(II)



10

donde R, R<sup>1</sup> y a son los definidos anteriormente; y  
X puede ser flúor o cloro.

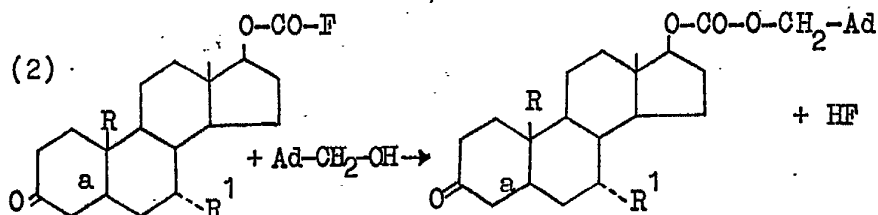
15 Los 17 $\beta$ -hidroxiesteroides utilizados como mate-  
riales de partida en la preparación de los productos  
de este invento son los siguientes: testosterona, 7 $\alpha$ -  
metiltestosterona, 19-nortestosterona, 7 $\alpha$ -metil-19-  
nortestosterona, dihidrotestosterona, 7 $\alpha$ -metildihidro-  
testosterona, dihidro-19-nortestosterona y 7 $\alpha$ -metil-  
20 dihidro-19-nortestosterona. Por razones de brevedad, es-  
tos materiales de partida son denominados aquí "testos-  
teronas" o "la testosterona".

El proceso de preparación de los nuevos compues-  
tos medicinales de fórmula (I) puede ser considerado  
25 como una reacción de esterificación que une una porción





1 1-adamantilo y los otros símbolos son los definidos an  
 5 teriormente:



10 El procedimiento descrito en la ecuación (2) se lle  
 va a cabo a una temperatura comprendida entre 50 y 150°C,  
 preferiblemente entre 75 y 125°C, en un disolvente iner  
 15 te, tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo,  
 benceno, tolueno, xileno) o un hidrocarburo halogenado  
 (por ejemplo, cloruro de metileno, tetracloruro de car  
 20 bono, diclorotetrafluoretano, clorobenceno). Las propor  
 ciones de sustancias reaccionantes no son críticas, pe  
 ro es preferible utilizar un mol por lo menos de 1-ada  
 mantanometanol por mol de fluorformiato de testosterona,  
 y es ventajoso utilizar un exceso del primer reactivo,  
 por ejemplo hasta 20 moles por mol. La reacción se lle  
 va a cabo en presencia de una amina terciaria que sirve  
 25 como promotor y también absorbe el fluoruro de hidróge  
 no formado. Son aceptores de ácido adecuados, por ejem  
 plo, la trietilamina, la metildiciclohexilamina, la tri  
 n-hexilamina, la piridina, la  $\alpha$ -picolina, la N-metilpipe  
 ridina, la quinoleína y similares. El aceptor de ácido  
 se utiliza en cantidades por lo menos equimoleculares

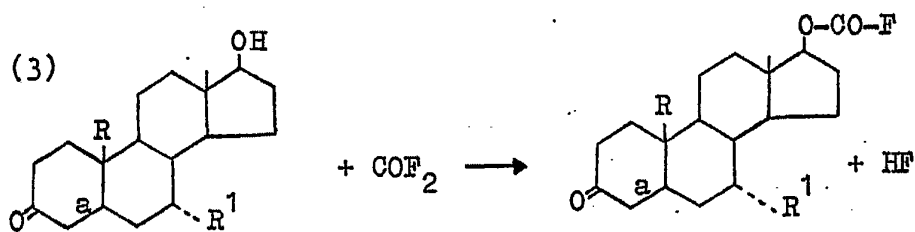
27 NOV



1 con respecto al fluorformiato y preferiblemente en ex-  
 ceso sobre el mismo. Es conveniente excluir la humedad  
 mediante el uso de ingredientes anhidros y llevando a  
 cabo el proceso en atmósfera inerte. La presión y el  
 5 tiempo no son factores críticos. Los productos se ais-  
 lan mediante técnicas convencionales.

Los fluorformiatos de testosterona son preparados  
 haciendo reaccionar la testosterona con fluoruro de car-  
 bonilo, de acuerdo con la ecuación:

10



15

a una temperatura comprendida entre 0° y 50°C, prefe-  
 riblemente de 15 a 30°C, en un disolvente inerte como  
 los mencionados antes en relación con la reacción de  
 la ecuación (2). El fluoruro de carbonilo conviene que  
 se encuentren en exceso con respecto a la testosterona,  
 20 por ejemplo en una relación molar comprendida entre  
 2:1 y 20:1. En general, las condiciones de reacción son  
 las mismas que las de la ecuación (2).

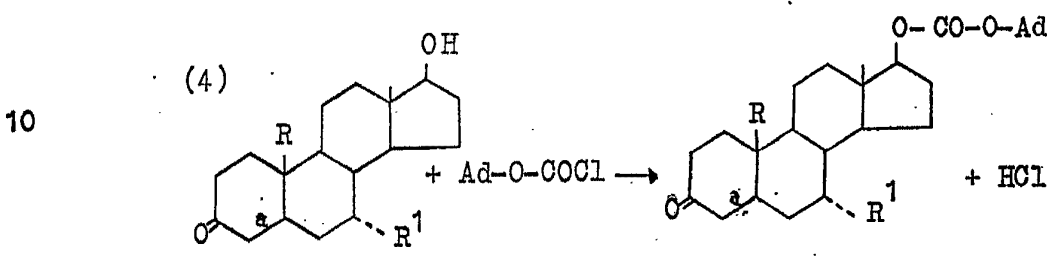
20

25

Según otra posibilidad, la reacción antes descri-  
 ta puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un alcohol  
 adamantílico de este invento con el haloformiato para

1 producir un haloformiato de 1-adamantilo que después  
puede reaccionar con una 17β-hidroxitestosterona.

Por ejemplo, pueden prepararse por este método  
ésteres de fórmula (I) donde n es 0, es decir, los  
5 1-adamantilcarbonatos, método que consiste en hacer  
reaccionar la testosterona con cloroformiato de 1-ada-  
mantilo de acuerdo con la ecuación:



donde todos los símbolos significan lo mismo que en  
la ecuación (2). El procedimiento se realiza a una  
15 temperatura comprendida entre 0° y 50°C, preferible-  
mente de 5 a 30°C, y en un disolvente inerte que pue-  
de ser cualquiera de los mencionados más arriba. Las  
proporciones de sustancias reaccionantes no son crí-  
ticas pero, como en el caso de la reacción de la ecua-  
20 ción (2), es preferible utilizar un mol por lo menos  
de cloroformiato de 1-adamantilo por mol de testoste-  
rona y preferiblemente un exceso, por ejemplo hasta  
una relación molar de 20:1. La reacción se lleva a ca-  
bo en presencia de una amina terciaria, utilizada en  
25 una cantidad por lo menos equimolecular con respecto



2

1 a la testosterona y preferiblemente en exceso. Otra po  
sibilidad, que incluso se prefiere, es que la amina ter  
ciaria sirva también como parte, por lo menos, del me  
dio disolvente y de reacción. Las aminas terciarias men  
5 cionadas en el caso de la reacción de la ecuación (2)  
son también adecuadas en este proceso. Las condiciones  
de reacción son similares a las utilizadas en la de la  
ecuación (2).

Además de los procedimientos preferidos reseñados  
10 más arriba, pueden emplearse otros procesos análogos de  
esterificación para producir los compuestos de este in  
vento. Estas reacciones comprenden una reacción de in  
tercambio de ésteres en la que se hace reaccionar un és  
ter alquílico inferior del ácido 1-adamantilcarbónico  
15 con un alcohol de testosterona apropiado para dar el co  
rrespondiente 1'-adamantilcarbonato de testosterona.

Otra vía de acceso a los ésteres de este invento  
comprende la reacción del cloroformiato de la testostero  
na deseada con un compuesto Ad-OMgX o Ad-O-Na, donde Ad  
20 y X son los definidos anteriormente, para dar un compues  
to de fórmula (I).

Los siguientes compuestos son ilustrativos de los  
compuestos de este invento:

1'-adamantilmetilcarbonato de 19-nortestosterona  
25 1'-adamantilmetilcarbonato de dihidro-19-nortestosterona



27

- 1 1'-adamantilmetilcarbonato de testosterona  
1'-adamantilmetilcarbonato de 7 $\alpha$ -metiltestosterona  
1'-adamantilmetilcarbonato de 7 $\alpha$ -metil-19-nortestoste-  
rona
- 5 1'-adamantilmetilcarbonato de dihidrotestosterona  
1'-adamantilmetilcarbonato de 7 $\alpha$ -metildihidro-19-nor-  
testosterona  
1'-adamantilcarbonato de 19-nortestosterona  
1'-adamantilcarbonato de testosterona
- 10 1'-adamantilcarbonato de 7 $\alpha$ -metiltestosterona  
1'-adamantilcarbonato de 7 $\alpha$ -metil-19-nortestosterona  
1'-adamantilcarbonato de dihidrotestosterona  
1'-adamantilcarbonato de dihidro-19-nortestosterona  
1'-adamantilcarbonato de 7 $\alpha$ -metildihidro-19-nortes-  
15 tosterona.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento con mayor detalle, pero no deben considerarse limitativos.

EJEMPLO 1

Fluorformiato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona (o fluor-  
20 formiato de 19-nortestosterona)

Una solución de 25,0 g de 19-nortestosterona en  
100 ml de cloruro de metileno se sacude con 75 g de  
fluoruro de carbonilo en una vasija de presión, a 20  
+ 2 $^{\circ}$ C, durante 10 horas. La vasija de reacción se pur-  
25 ga después, se lava por arrastre con nitrógeno y su



27 Nov. 1967

1 contenido se transfiere a un embudo de decantación. La  
solución de cloruro de metileno se lava con agua y des-  
pués con una solución salina saturada, se seca sobre  
5 sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad bajo  
presión reducida. El jarabe viscoso y transparente re-  
sidual solidifica al triturar con hexano. El producto  
crudo se recristaliza en hexano dando 23,4 g de fluor-  
formiato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona en forma de cris-  
tales que funden a 83-83,5°C,  $[\alpha]_D^{23} + 34^\circ$  (c = 1,47,  
10 CHCl<sub>3</sub>).

Análisis: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>3</sub>: C, 71,3; H, 7,85; F, 5,92

Encontrado: C, 71,42; H, 7,84; F, 5,88

Infrarrojo:  $\lambda_{\max}^{\text{Nujol}}$  5,50 (-COF), 6,02 (C-3 conj. C=O), 6,20  
(conj. C=C) y 8,0  $\mu$  (-O-COF)

15 Ultravioleta:  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  240 ( $\epsilon = 18.000$ ) y 312 m $\mu$  ( $\epsilon = 79$ ).

Los fluorformiatos de 17 $\beta$ -hidroxiestran-3-ona,  
17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -metilestran-3-ona y 17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -metil-  
4-estren-3-ona pueden prepararse de la misma forma par-  
tiendo de dihidro-19-nortestosterona, 7 $\alpha$ -metildihidro-  
20 19-nortestosterona y 7 $\alpha$ -metil-19-nortestosterona, res-  
pectivamente.

25



1

EJEMPLO 2

Fluorformiato de 17β-hidroxi-4-androsten-3-ona (o fluorformiato de testosterona)

5

Una solución de 50 g de testosterona en 100 ml de cloruro de metileno se sacude con 150 g de fluoruro de carbonilo en una vasija de presión, a  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , durante 10 horas. La mezcla de reacción se trata en la forma descrita en el Ejemplo 1 y el producto crudo se purifica por cristalización en hexano. De esta forma se obtienen

10

45,5 g de fluorformiato de 17β-hidroxi-4-androsten-3-ona, p.f.  $104-106^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{23} + 85^\circ$  (c=2,33,  $\text{CHCl}_3$ ).

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FO}_3$ : C, 71,7; H, 8,13; F, 5,68

Encontrado: C, 72,06; H, 8,03; F, 5,74

15

Infrarrojo:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  5,50 (-COF), 6,0 (C-3 conj. C=O), 6,22 (conj. C=C) y 8,0  $\mu$  (-O-COF)

Ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238 m $\mu$  ( $\epsilon=16.600$ )

20

Los fluorformiatos de 17β-hidroxiandrostan-3-ona, 17β-hidroxi-7α-metilandrostan-3-ona y 17β-hidroxi-7α-metil-4-androsten-3-ona pueden prepararse de la misma forma, partiendo de dihidrotestosterona, 7α-metildihidrotestosterona y 7α-metiltestosterona, respectivamente.

25



1967

1

EJEMPLO 3

1'-Adamantilmetilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona (o 1'-adamantilmetilcarbonato de 19-nortestosterona

5

Una solución de 1,0 g de fluorformiato de 19-nortestosterona y 10,0 g de 1-adamantanometanol en 75 ml de benceno seco conteniendo 0,5 ml de piridina seca se calienta a reflujo, en atmósfera de nitrógeno, durante 24 horas, en cuyo tiempo se forma un sólido (hidrofluoruro de piridina) en el condensador de reflujo. La mezcla de reacción se transfiere a un embudo de decantación y se agita vigorosamente con 250 ml de agua. La fase acuosa se separa y la fase orgánica que queda se lava con agua y después con solución saturada de sal, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a presión reducida. El sólido céreo residual se disuelve en hexano y la solución se adsorbe en una columna de silicato magnésico, calidad adsorbente cromatográfico. Por elución con hexano, seguida de cristalización en hexano del producto sólido así obtenido, se obtienen 6,8 g de 1-adamantanometanol recuperado, en forma de agujas largas e incoloras. Prosiguiendo la elución con hexano que contiene 10 % de acetona se saca un aceite incoloro que cristaliza cuando se tritura con hexano. Las porciones cristalinas se combinan y recrystalizan en una

10

15

20

25

mezcla de hexano y éter de petróleo (p.e. 30-60°C) pa-



1 ra dar, como primera cosecha, 0,646 g de 1'-adamantil-  
metilcarbonato de 17β-hidroxi-4-estren-3-ona. Una mues-  
tra analítica recristalizada en éter de petróleo funde  
a 142,5-143,5°C,  $[\alpha]_D^{24} + 42^\circ$  (c = 1,65, CHCl<sub>3</sub>).

5 Análisis: Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>: C, 77,2; H, 9,07

Encontrado: C, 77,25; H, 8,91

Infrarrojo:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  5,74 (-COO), 5,95 (conj. C-3. C=O),  
6,08 (conj. C=C) y 8,0μ (C-O-C-O-C)

Ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  239 (ε = 17.200) y 310 mμ (ε = 78)

10 El espectro de resonancia magnética nuclear pro-  
tónica corrobora la estructura atribuída.

El 1-adamantanometanol utilizado en este ejem-  
plo puede ser preparado en la forma descrita por Ste-  
tter et al. en Ber. 92, 1629 (1959).

15 Utilizando el mismo procedimiento, puede prepa-  
rarse 1'-adamantilmetilcarbonato de 17β-hidroxiestran-  
3-ona a partir de fluorformiato de 17β-hidroxiestran-  
3-ona; 1'-adamantilmetilcarbonato de 17β-hidroxi-7α-  
metilestran-3-ona a partir de fluorformiato de 17β-  
20 'hidroxi-7α-metilestran-3-ona; y 1'-adamantilmetilcarbo-  
nato de 17β-hidroxi-7α-metil-4-estren-3-ona a partir de  
fluorformiato de 17β-hidroxi-7α-metil-4-estren-3-ona.

25



EJEMPLO 4

1'-Adamantilmetilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-3-ona (o 1'-adamantilmetilcarbonato de testosterona)

Una solución de 2,0 g de fluorformiato de testosterona y 5,62 g de 1-adamantanometanol en 75 ml de benceno seco conteniendo 0,5 ml de piridina seca, se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 30 horas, durante cuyo tiempo se forma en el condensador de reflujo un sublimado de hidrofluoruro de piridina. La mezcla de reacción se trata como se ha descrito en el Ejemplo 3. El espectro infrarrojo del producto crudo demuestra que se consigue una buena conversión del fluorformiato en carbonato.

El producto crudo se adsorbe de hexano en un adsorbente cromatográfico de silicato magnésico. Por elución con hexano se obtienen 3,1 g de 1-adamantanometanol recuperado. Continuando la elución con hexano conteniendo el 5 % de acetona y recrystalizando el sólido eluido en hexano se obtienen 1,5 g de cristales incoloros de 1'-adamantilmetilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-3-ona, p.f. 158-159°C,  $[\alpha]_D^{24} + 79^\circ$  (c = 1,32, CHCl<sub>3</sub>).

Análisis: Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>: C, 77,5; H, 9,23

Encontrado: C, 77,47; H, 9,17

Infrarrojo:  $\lambda$  Nujol max 5,75 (-OCO), 5,99 (conj. C-3 C=O),





1 te y en reposo durante toda la noche. Durante este  
tiempo precipita una copiosa cantidad de hidroclo-  
ro de piridina. A continuación la mezcla de reacción  
se trata prácticamente en la forma descrita en el  
5 Ejemplo 3 para dar un producto siruposo, cuyo espec-  
tro infrarrojo demuestra que se ha conseguido una bue-  
na conversión a carbonato. Este producto crudo se ad-  
sorbe de un pequeño volumen de benceno en un adsorben-  
te cromatográfico de silicato magnésico (150 g). Por  
10 elución con hexano conteniendo 5 % de acetona se ob-  
tienen 0,4 g de 1'-adamantol. Prosiguiendo la elución  
con hexano conteniendo 7,5 % de acetona aparece prime-  
ro el carbonato cristalino y después una mezcla de car-  
bonato y 19-nortestosterona sin reaccionar. Las frac-  
15 ciones de carbonato se cristalizan en acetona-hexano  
dando 3,47 g de 1'-adamantilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-  
4-estren-3-ona, p.f. 166-168°C. Una muestra analítica  
se recrystaliza en el mismo sistema de disolventes ob-  
teniéndose el producto en forma de laminillas incolo-  
ras, p.f. 167°C,  $[\alpha]_D^{24} + 35^\circ$  (c = 1,43, CHCl<sub>3</sub>).

20 Análisis: Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>: C, 76,9; H, 8,91  
Encontrado: C, 77,13; H, 8,98  
Infrarrojo:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  5,78 (-OCOO), 6,01 (conj. C-3 C=O),  
6,20 (conj. C=C) y 8,0 $\mu$  (C-O-C-O-C)  
O

25



1 Ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  238 ( $\epsilon = 18.400$ ) y 312  $m\mu$  ( $\epsilon = 75$ ).

Utilizando el mismo procedimiento, pueden obtenerse otros ésteres de este invento por reacción de cloroformiato de 1-adamantilo con la testosterona apropiada.

5 Así, se obtiene 1'-adamantilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-estran-3-ona a partir de 19-nordihidrotestosterona; 1'-adamantilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -metilestran-3-ona a partir de 7 $\alpha$ -metil-19-nordihidrotestosterona; 1'-adamantilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -metil-4-estren-3-ona a partir de 7 $\alpha$ -metil-19-nortestosterona; 1'-adamantilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten-3-ona a partir de testosterona; 1'-adamantilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-androstan-3-ona a partir de dihidrotestosterona; 1'-adamantilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -metilandrostan-3-ona a partir de 7 $\alpha$ -metildihidrotestosterona; y 1'-adamantilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-7 $\alpha$ -metil-4-androsten-3-ona a partir de 7 $\alpha$ -metiltestosterona.

#### EJEMPLO 6

##### Cloroformiato de 1-adamantilmetilo

20 Durante 2 horas se hace burbujear fosgeno a través de 400 ml de éter anhidro. Durante este proceso la temperatura del éter se mantiene a 0°C. Al cabo de 2 horas esta solución se diluye hasta 800 ml con éter anhidro enfriado con hielo. A continuación se añaden  
25 lentamente 100 g de adamantano-1-metanol y este siste



1 ma se agita durante 24 horas bajo un condensador de  
hielo seco. Entonces se deja que la temperatura del  
sistema ascienda hasta la temperatura ambiente y se  
deja en reposo a dicha temperatura durante 24 horas,  
5 en atmósfera de nitrógeno. Después se hace burbujear  
nitrógeno a través del sistema durante 1 hora. El éter  
se evapora a sequedad bajo presión reducida quedando  
cloroformiato de 1-adamantilmetilo en forma de sólido  
cristalino. Después de secar este sólido en alto va-  
10 cío el punto de fusión de los cristales es alrededor  
de 54-55°C.

#### EJEMPLO 7

#### 1'-Adamantilmetilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-androsten- 3-ona

15 Sobre una solución de 13,0 g de testosterona en  
300 ml aproximadamente de benceno seco se añaden 12,0  
g de cloroformiato de 1-adamantilmetilo y 10 ml de pi-  
ridina seca. La mezcla resultante se calienta a refluj-  
jo durante 40 horas. A continuación la mezcla de reac-  
20 ción se enfría y se diluye con éter seco y después se  
extrae dos veces con una solución al 5 % de bicarbona-  
to sódico. Entonces la fase orgánica se adsorbe en una  
columna de Florisil eluyendo con una solución de ace-  
tona al 5 % en hexano, seguido de cristalización del  
25 productó sólido en hexano. Este producto se recrista-



27

1 liza dos veces más en acetona al 5 % en hexano dando  
15 g de 1'-adamantilmetilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-  
androsteno-3-ona, p.f. 157-158°C.

Análisis: Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>: C, 77,46; H, 9,23

5 Encontrado: C, 77,43; H, 9,25

77, 24 9,04

Ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  240 ( $\epsilon = 17.200$ ) y 310 m $\mu$  ( $\epsilon = 67$ )

El espectro de resonancia magnética nuclear de hi  
drógeno confirma la estructura asignada.

10 Los productos de este invento poseen una activi-  
dad farmacológica marcada. Los 1-adamantil- y 1-adaman-  
tilmetil-carbonatos de testosterona y derivados afines  
tienen una acción androgénica-anabólica y pueden ser  
utilizados en lugar de la testosterona y sus ésteres  
15 sencillos en los casos en los que se desea conseguir  
la citada acción. Como estos compuestos son muy solu-  
bles en bases oleosas y tienen una acción prolongada  
debido a la lenta hidrólisis del "voluminoso" carbo-  
nato para desprender las especies activas, una dosis  
20 masiva única es todavía efectiva muchas semanas des-  
pués de la inyección, comportándose así a la manera  
de una verdadera implantación. Los 1-adamantil- y 1-  
adamantilmetil-carbonatos de 19-nortestosterona y deri-  
vados afines son agentes anabólicos-androgénicos con  
25 una relación de anabolismo a androgenismo favorable y



1 son eminentemente adecuados en aquellos casos en los  
que se desea un efecto anabólico intenso y prolongado.  
Por ejemplo, estos carbonatos son útiles para producir  
aumento de peso, para aumentar la resistencia muscular  
5 y para provocar una sensación de bienestar en los ma-  
míferos.

Los fluorformiatos de testosterona, de 19-nortestos-  
terona y derivados afines se caracterizan por poseer  
actividad anabólica-androgénica en mamíferos y aves y  
10 por lo tanto son útiles en la terapia de sustitución  
gonadal en machos en los castrados prepúberes y postpú-  
beres, en el enanismo de pituitaria, etc. Los fluorfor-  
miatos son potentes inhibidores de la secreción de la  
pituitaria y por lo tanto pueden ser utilizados para  
15 regular el estrógeno en mamíferos, por ejemplo, en anima-  
les domésticos valiosos. Además, estos compuestos tie-  
nen un efecto antifertilizante en los mamíferos y por  
lo tanto son agentes de control de las poblaciones ani-  
males. El fluorformiato de 19-nortestosterona presenta  
20 una relación favorable de anabolismo a androgenismo,  
haciéndolo útil para provocar el aumento de peso y el  
crecimiento en animales domésticos valiosos.

Debido a la actividad de larga duración de los  
ésteres de este invento, la forma preferida de adminis-  
25 tración de estos compuestos es por inyección intramus-



27

NOV. 1967

1 cular del nuevo éster en un vehículo farmacéutico acep-  
table. Otra ventaja de los nuevos ésteres es que una  
dosis comprendida entre 10 mg y 100 mg, administrada  
al paciente por inyección intramuscular cada 2 ó 3 se-  
5 manas, mantendrá los niveles en sangre deseados.

Una preparación farmacéutica adecuada para admi-  
nistración parenteral conteniendo 1'-adamantilmetil-  
carbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-4-estren-3-ona contiene los  
siguientes ingredientes por mililitro de solución:

10 1'-adamantilmetilcarbonato de 17 $\beta$ -hidroxi-  
4-estren-3-ona 50 mg  
Propilparaben U.S.P. 1,0 mg  
alcohol bencílico, N.F. 30 mg  
aceite de sésamo, U.S.P., c.s. para 1,0 ml

15 Esta solución se prepara de la forma siguiente:

Procedimiento de formulación

Se disuelven el 1'-adamantilmetilcarbonato de 17 $\beta$ -  
hidroxi-4-estren-3-ona y el Propilparaben en aproxima-  
damente el 90 % de la cantidad requerida de aceite de  
20 sésamo, calentando a 80-90°C con agitación. Una vez  
completada la disolución, se enfría a 25°C y se añade  
alcohol bencílico y después la cantidad suficiente de  
aceite de sésamo para llegar al volumen final. Se ca-  
lienta a 40-50°C con agitación y se filtra para clari-  
25 ficar. Se introduce en ampollas de 1 ml y se sellan.



27 NOV 1967

1           Para esterilizar se calientan las ampollas a 160°C  
durante 2 horas.

          Además de aceite de sésamo, el vehículo farmacéu-  
tico puede ser un líquido estéril como agua y aceites,  
5           incluidos los de petróleo, y de origen animal, vege-  
tal o sintético, por ejemplo aceite mineral, aceite  
de cacahuet, aceite de soja y similares.

          Una gran variedad de composiciones de acuerdo con  
este invento pueden prepararse fácilmente de este modo  
10           sustituyendo por otros compuestos del invento; inclu-  
yendo específicamente, pero no limitándose a ellos,  
los compuestos de este invento citados específicamen-  
te con anterioridad.

          La anterior descripción detallada tiene por obje-  
15           to aclarar solamente el invento y no deben deducirse  
de la misma limitaciones innecesarias. El invento no  
se limita a los detalles exactos indicados y descri-  
tos, ya que pueden ocurrírseles modificaciones eviden-  
tes a los expertos en la técnica.

20           En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta, recaerá sobre las siguientes:

25

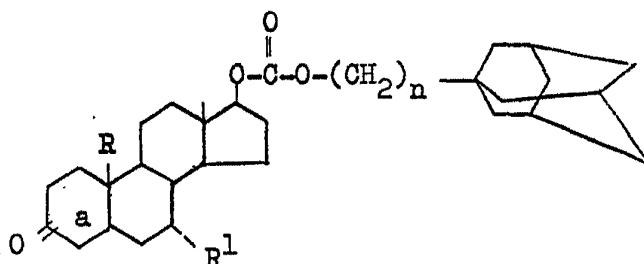


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de testosterona, adamantilcarbonato o adamantilmetilcarbonato de  $17\beta$ -hidroxiesteroides, cuyos com  
 5 puestos responden a la fórmula

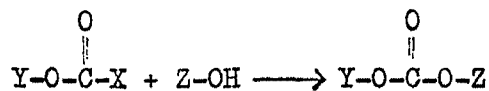
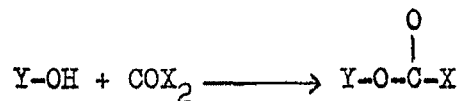
5



10

donde R y  $R^1$  están seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por hidrógeno y metilo; a representa un enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 del núcleo esteroide y puede ser un enlace sencillo o un enlace doble  
 15 y cuando a es un enlace sencillo el hidrógeno 5 se encuentra en configuración  $\alpha$ ; y n es un número seleccionado entre 0 y 1; cuyo procedimiento comprende las siguientes reacciones:

20



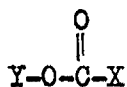
25

donde X es cloro o flúor; e Y es una testosterona cuando

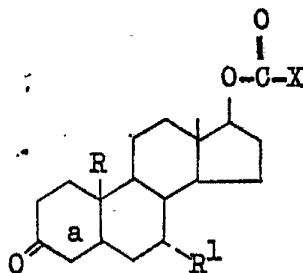


1 Z es l-adamantanol o l-adamantanometanol; o Y es l-  
adamantanol o l-adamantanometanol cuando Z es una tes-  
tosterona.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1  
caracterizado porque el compuesto

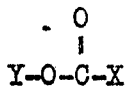


10 cuando Y es una testosterona, se obtiene por reacción  
de una testosterona apropiada con un haloformiato para  
producir el compuesto de fórmula:



20 donde X es cloro o flúor y R, R<sup>1</sup> y a son los definidos  
anteriormente; cuyo compuesto se hace reaccionar con el  
adamantanol apropiado para dar un compuesto que respon-  
de a la fórmula escrita en primer lugar.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1  
caracterizado porque el compuesto



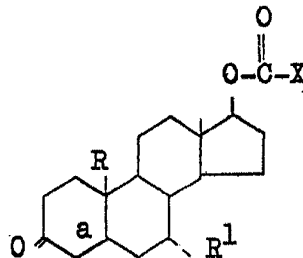
25 donde Y es una testosterona, se obtiene por reacción de



1 una 17 $\beta$ -hidroxitestosterona con un compuesto de fórmula  
la



5 donde X es cloro o flúor, para producir el compuesto de  
fórmula



10

4. Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-  
15 licita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-  
VOS ESTERES DE TESTOSTERONA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de venticin-  
co páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 27 Noviembre 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25