

P - 10.938.-

OA/Q 2.283.-

209357



209357

18 MAY. 1953

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

a nombre de ORGANON LABORATORIES LIMITED, entidad británica,  
Establecida en Brettenham House, Lancaster Place, Londres,  
Inglaterra,

1er CERTIFICADO DE ADICION

POR: " PEFECIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN EL OBJETO DE LA  
PATENTE PRINCIPAL Nº 207.314 " solicitada el 20 de Enero  
de 1.953, y que recae sobre "Un método de obtener prepara-  
dos biológicamente activos de ciclopentano polihidrofenant-  
reno".-

-----

El presente invento se refiere a derivados  
del ciclopentanopolihidrofenantreno, nuevos o mejorados,  
así como a métodos para su producción, comprendiendo mejo-  
ras en los derivados descritos y reivindicados en la Memo-  
ria de la solicitud nº 207.314, obien modificaciones de

5

209357



los mismos. Dicha Memoria se refiere a los derivados del  $\beta$ -fenilpropionato del ciclopentanopolihiidrofenantreno, con referencia especial al  $\beta$ -fenilpropionato de testosterona.

5                   Se ha encontrado recientemente que, además de la testosterona, ciertos otros compuestos de ciclopentanopolihiidrofenantreno, fisiologicamente activos, que son hormonas de esteroides que poseen un grupo hidroxílico libre, capaz de ser esterificado por un ácido graso simple, resultan capaces de combinarse con el ácido  $\beta$ -fenilpropi-  
10                   ónico para formar derivados, fisiológicamente activos, que tienen un periodo más largo de actividad si se les compara con los otros derivados, hasta aquí conocidos, de los respectivos compuestos activos, y que, además, en el caso de  
15                   algunos otros los compuestos activos, poseen también una actividad mayor que los citados derivados ya conocidos.

                  En consecuencia con ello, el presente invento comprende los derivados del  $\beta$ -fenilpropionato de los com-  
20                   puestos de ciclopentanopolihiidrofenantreno, fisiológicamen- te activos, que se hallan dentro del campo de la solicitud nº 207.314 y que poseen un grupo hidroxílico libre, capaz de ser esterificado por un ácido graso simple; y comprende en particular los siguientes nuevos compuestos químicos, a  
25                   saber:

1.  $\Delta^5$ -pregneno-3:21-diol-20-on-21- $\beta$ -fenilpropionato.
2. Deoxicorticosterona-21- $\beta$ -fenilpropionato
3. Estradiol-3- $\beta$ -fenilpropionato.
4. Estradiol-3:17-di- $\beta$ -fenilpropionato.

178 MAY



209357

5. Estradiol-17- $\beta$ -fenilpropionato.
6. Estrona 3- $\beta$ -fenilpropionato.
7. Cortisona-21- $\beta$ -fenilpropionato.
8. 17-hidroxi-11-deoxicorticoesterona-21- $\beta$ -fenilpropionato.
- 5 9. 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3- $\beta$ -fenilpropionato.
10. 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3:17-di- $\beta$ -fenilpropionato.
- 10 11. 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-17 $\beta$ -fenilpropionato.
12. 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3-acetato-17- $\beta$ -fenilpropionato.
13. 11 $\alpha$ :17 $\alpha$ :21-trihidroxi-3:20-diceto- $\Delta^4$ -pregneno 21- $\beta$ -fenilpropionato.
- 15 14. 17-etinil estradiol 3- $\beta$ -fenilpropionato.

Se oree que precedentes derivados son nuevos compuestos químicos y presentan todos un periodo de actividad considerablemente acentuado, cuando se hallan presentes en los tejidos corporales y en algunos o todos los casos una mayor actividad, peso por peso, si se les compara con los derivados conocidos de los respectivos compuestos activos que han sido usados hasta la fecha.

Más adelante insertamos ejemplos de los métodos que pueden ser usados para la producción de estos nuevos derivados, pero claro está que se sobreentiende que pueden ser aplicados otros métodos, tales como los que son familiares al químico.

209357

18 MAR



E J E M P L O 1.

$\Delta^5$ -pregneno-3:21-diol-20-on-21- $\beta$ -fenilpropionato.

5 Se calienta una mezcla de 21-diazopregnenolona y ácido fenilpropiónico (130.4 grs.) al baño de vapor durante una hora. El desprendimiento de nitrógeno ha cesado aproximadamente después de 25 minutos. La mezcla, que se solidifica al enfriarse, es dejada reposar 16 horas;  
10 se disuelve en metanol caliente; se enfría rápidamente y vertida con agitación, dentro de una solución acuosa de carbonato sódico.

15 Se recoge por filtración el sólido precipitado y se lava con agua caliente hasta que el filtrado reaccione libre de álcali al papel tornasol. El material en bruto secado (41.5 grs.) fué cristalizado desde metanol, para dar un sólido amorfo, débilmente amarillo, punto de fusión 108 - 109.5° C. ( $\alpha$ )<sub>D</sub> +31.50 rendimiento: 35:2 grs. Después de recrystalizar desde metanol, el producto presentaba punto de fusión 110.5 - 112° C.  
20

E J E M P L O 2.

Deoxicorticosterona-21- $\beta$ -fenilpropionato.

25 El pregnenodiolona 21- $\beta$ -fenilpropionato del ejemplo 1 (34 grs.) fué disuelto en tolueno seco (110 c.c.) y ciclohexanona (178 c.c.) y la solución fué desti-

18 MAR



209357

lada hasta que el destilado apareció claro. Adicionese isopropóxido de aluminio (8.1 grs.) disuelto en tolueno seco (205 c.c.) y se hizo hervir la solución bajo reflujo total, durante 45 minutos. La solución fué después rápidamente enfriada y sacudida durante 20 minutos, con una solución de sales de Rochela (21.9 grs.) en agua (44 c.c.).

La mezcla fué destilada al vapor, durante 30 minutos, para separar el tolueno y la ciclohexanona, enfriada y el sólido viscoso resultante (30 grs.) recogido por filtración y lavado con un poco de agua caliente. El sólido en bruto fué disuelto en benceno (1000 c.c.) y filtrado a través de una columna de alúmina (254 mm. x 25.4 mm. de diámetro). El benceno fué separado por destilación y el residuo cristalizado desde metanol. El sólido fué recogido y lavado con un poco de éter dietílico hasta dar un producto incoloro (16.9 grs.); punto de fusión: 135.5 - 137° C. La recristalización desde metanol produjo cristales incoloros:  $(\alpha)_D +170.5^\circ$ . (Punto de fusión: 139-139,5° C).

En otra preparación alternativa, se disolvió desoxicorticosterona (2 grs.) en piridina (10 c.c.) adicionándose anhídrido  $\beta$ -fenilpropionico (4 c.c.) y dejando la solución a la temperatura de la habitación durante 16 horas. La solución fué después vertida en una solución de carbonato sódico (2 grs. en 100 c.c. de agua) y extractada con benceno. La solución bencénica, después de desecada sobre sulfato sódico, fué evaporada hasta sequedad y el residuo cristalizado desde metanol para dar desoxicorticosterona-21- $\beta$ -fenilpropionato como cristales incoloros (2.55 grs.) Punto de fusión: 138.5-139.5° C.  $(\alpha)_D 20^\circ +170.8$  en alcohol.

209357<sup>18</sup> MAY



EJEMPLO 3.

Estradiol-3- $\beta$ -fenilpropionato.

5 "α" estradiol (13 grs.; punto de fusión 175°  
C - 178° C.) fué disuelto en acetona pura y seca, caliente  
(104 c.c.) añadiéndose a la solución otra de hidróxido de  
sodio (24.7 grs. en 260 c.c. de agua destilada). La solu-  
10 ción fué enfriada después a la temperatura de la habita-  
ción. Se adicionaron simultáneamente  $\beta$ -fenilpropionilclo-  
ruro (16 c.c. recién preparados y destilado) y solución de  
hidróxido de sodio (8.5 c.c. de 18 grs. disueltos en 25  
c.c. de agua destilada) durante 1 y 3/4 de hora, agitando  
enérgicamente. Se prolongó la agitación durante 45 minutos  
15 para asegurarse de que todo el mencionado cloruro se des-  
componía. El éster fué recogido por filtración y después  
de lavar con suficiente acetona al 30% para separar las  
soluciones madres, se lavó con agua fría destilada y final-  
mente con agua caliente hasta que el filtrado reaccionó  
20 como libre de álcali con tornasol/rojo. La primera recogi-  
da de éster dió 14.8 grs; punto de fusión: 89 - 91° C.

Las soluciones madres fueron después trata-  
das como precedentemente, con  $\beta$ -fenilpropionilcloruro  
(8 c.c.) y solución de hidróxido de sodio (3.25 c.c.) mo-  
25 mento en que se obtuvo una segunda pequeña recogida de sus-  
tancia (2.6 grs.).

Un tratamiento ulterior de las soluciones ma-  
dres con  $\beta$ -fenilpropionilcloruro dió una tercera recogida

18 MA



209357

(1.2 grs.) de la misma calidad que las dos primeras y una cuarta recogida (0,4 grs.) de inferior calidad.

Las tres primeras recogidas fueron reunidas y cristalizadas desde una mezcla de éter dietílico y n-hexano obteniéndose el éster como cristales incoloros (16 grs.) punto de fusión 90.5-92° C.: ( $\alpha$ )<sub>D</sub>+62.7°.

Un ejemplar cristalizado desde éter isopropílico tuvo un punto de fusión: 104.5 - 105.5° C.

EJEMPLO 4.

Estradiol-3:17-di- $\beta$  fenilpropionato.

Se adicionó lentamente y bajo enfriamiento  $\beta$ -fenilpropionilcloruro (30 c.c.) a una solución de " $\alpha$ " estradiol (10 grs.; punto de fusión: 175-178° C.) en piridina (120 c.c.). Se deja reposar la solución rojo cereza durante 16 horas a la temperatura de la habitación y entonces se la vierte en una mezcla de solución ácido clorhídrico diluido y hielo. El sólido de aspecto de goma que se separa, fué disuelto en éter dietílico y completamente lavado con solución de carbonato de sodio, agua, ácido clorhídrico diluido y finalmente con agua. La solución etérea, después de seca, sobre sulfato sódico, fué evaporada hasta sequedad y el residuo cristalizado desde acetona para dar cristales incoloros (9.8 grs.) punto de fusión: 125 - 127° C. La concentración del filtrado dió una segunda recogida (2.8 grs.) de la misma calidad. Las soluciones



18 MAY

209357

5 madres fueron evaporadas hasta sequedad, el residuo disuelto en benceno y filtrado a través de una columna de alúmina (152,4 mm. x 25.4 mm. de diámetro). La separación del benceno por destilación, seguida de la cristalización del residuo desde acetona, produjo cristales incoloros (1.4 grs.) punto de fusión: 122 - 125° C.

Después de una cristalización ulterior desde acetona, el di-éster presentaba el punto de fusión: 130 - 130,5° C.;  $(\alpha)_D$  +38.7° en dioxano.

10 En una preparación alternativa, fué disuelto " $\alpha$ " estradiol (2 grs.) en piridina (20 c.c.) y anhídrido  $\beta$ -fenilpropiónico (10 c.c.) y dejése reposar la solución a la temperatura de la habitación durante 16 horas. La solución fué vertida en solución diluida de carbonato sódico (150 c.c.) el di-éster fué recogido y lavado completamente con agua. El éster fué inmediatamente disuelto en benceno y la solución fué sacudida con un poco de sulfato sódico. El benceno fué separado por destilación y el residuo cristalizado desde acetona para dar estradiol-3:17 di- $\beta$ -fenilpropionato (3.6 grs.) punto de fusión 129.5-130° C.  $(\alpha)_D$  +37.7° en dioxano.

20 EJEMPLO 5.

25 Estradiol-17- $\beta$ -fenilpropionato.

Una suspensión de estradiol-3:17-di- $\beta$ -fenilpropionato (Ejemplo 4) (6 grs.) en solución 0,5% de carbo-

209357



5 nato potásico en metanol de 95% (1.260 c.c.) fué agitada  
continuamente durante 7 horas. La pequeña cantidad del di-  
ester no disuelto fué separada por filtración y el filtra-  
do neutralizado a la fenolphtaleina, con una solución de  
10 ácido acético al 10%. La solución fué después concentrada  
hasta aproximadamente 100 c.c., diluida con agua (400 c.c.)  
y extractada con éter dietílico. El extracto etéreo fué  
lavado con solución diluida de ácido clorhídrico, agua, so-  
lución de carbonato sódico y finalmente con agua, antes de  
15 desecar sobre sulfato sódico. La solución etérea fué con-  
centrada hasta aproximadamente 25 c.c. adicionándose n-he-  
xano hasta que se produjo ligero enturbiamiento, rascándose  
las paredes del recipiente hasta que cristalizó el éster,  
movimiento en que se añadió un poco más del n-hexano y la  
mezcla, fué enfriada a 0° C. durante varias horas. El 17-  
15  $\beta$ -fenilpropionato (3.9 grs.) tenía un punto de fusión:  
119 -121° C. y después de una recristalización desde una  
mezcla de éter dietílico y n-hexano tenía un punto de fu-  
sión: 119,5 - 121.5° C. ( $\alpha$ )<sub>D</sub>+54.5° en dioxano.

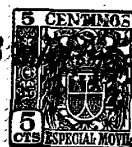
E J E M P L O 6.

17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3- $\beta$ -fenilpropionato.

25 A una solución de 10 grs. de 17 $\alpha$ -metil-andros-  
tenediol en 20 c.c. de piridina se adicionaron 45 c.c. de  
benceno absoluto. La solución fué enfriada a -10° C. adi-  
cionando sobre ella, gota a gota, mientras se agitaba enér-

209357

18



giocamente, una solución de 7 grs. de  $\beta$ -fenilpropionilcloruro en 20 c.c. de benceno absoluto. La mezcla en reacción fué agitada otros 15 minutos y puesta durante 24 horas a una temperatura entre 0° a -5° C. aproximadamente. Después fué vertida en una mezcla de hielo y agua, separando la capa bencénica y lavando con ácido sulfúrico 5%, solución de hidróxido de sodio 5% y después con agua hasta reacción neutra. La solución bencénica fué desecada sobre sulfato sódico, después de lo cual fué evaporada hasta un pequeño volumen y a continuación, filtrada a través de una solución de 50 grs. de óxido de aluminio. Los eluatos bencénicos resultantes fueron evaporados hasta sequedad. Después de recristalizar el residuo desde metanol, se obtuvieron 10 grs. de éster. Punto de fusión: 122,5 -124,5° C. ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> + 47° (c = 1.0 en dioxano.).

E J E M P L O 7.

17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3- $\beta$ -fenilpropionato.

a) Se disolvió 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ -17 $\beta$ -diol (10 grs.) en piridina (100 c.c.) y anhídrido  $\beta$ -fenilpropiónico (27 c.c.) y la solución fué dejada, durante 16 horas a la temperatura de la habitación. La solución fué después calentada en un baño de vapor durante 30 minutos, enfriada y vertida, con agitación, en una solución de carbonato sódico (10 grs. en 11 de agua.).

El sólido precipitado fué recogido, lavado a

18 MAY



209357

fondo con agua y después disuelto en benceno. La solución bencénica, después de desecación sobre sulfato sódico, fué evaporada hasta sequedad y el residuo fué cristalizado desde el metanol para dar  $17\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno- $3\beta$ : $17\beta$ -diol- $3\beta$ -fenilpropionato como cristales incoloros (10,4 grs) punto de fusión:  $125-126^\circ \text{C}$ . ( $\alpha$ )<sub>D</sub>-48° en alcohol. La solución madre fué evaporada a sequedad, el residuo disuelto en benceno y filtrado a través de una columna de alúmina (152,4 x 25,4 mm diámetro). El residuo obtenido por evaporación hasta sequedad de la solución bencénica fué cristalizado desde metanol para dar cristales incoloros (0,4 grs.) punto de fusión:  $124,5 - 125^\circ \text{C}$ . La columna fué enjuagada con acetona y el residuo obtenido por evaporación del eluato acetónico a sequedad fué cristalizada desde metanol para dar cristales incoloros (1.1 grs.) punto de fusión  $124-125,5^\circ \text{C}$ .

b)  $\beta$ -fenilpropionilcloruro (10 c.c.) se adiciona lentamente a piridina (50 c.c.) que ha sido previamente enfriada a  $-5^\circ \text{C}$ . Una solución de  $17\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno- $3\beta$ : $17\beta$ -diol en piridina (también enfriada a  $-5^\circ \text{C}$ .) fué adicionada, dejando el total a la temperatura de la habitación, durante 16 horas. La mezcla fué después vertida en una solución de carbonato sódico (4 grs. en 11 de agua) que fué enérgicamente agitada. La mezcla fué extractada con benceno; la solución bencénica fué completamente lavada con solución de ácido clorhídrico diluida, agua solución diluida de carbonato sódico y finalmente con agua. Después de desecar sobre sulfato sódico, la solución bencé-

18 MAY.



209357

5 nica fué filtrada a través de una columna de alúmina (127 x 25.4 mm. diámetro) separando el benceno por destilación, bajo presión reducida y el residuo cristalizado desde metanol para dar cristales incoloros (5.1 grs.) punto de fusión 124 - 125° C. (no rebajado al mezclarlo con (a)).

E J E M P L O 8.

10 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3- $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3:17-di- $\beta$ -fenilpropionato.

15 a) 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol (2 grs.) y anhídrido  $\beta$ -fenilpropiónico (8 c.c.) se calentaron juntamente a 200° C. durante 80 minutos. La solución enfriada fué diluida con benceno (100 c.c.) y después lavada completamente con solución diluida de carbonato sódico, agua, solución diluida de ácido clorhídrico y finalmente con agua. Después de secar sobre sulfato sódico, la solución bencénica fué evaporada hasta sequedad y el residuo disuelto en n-hexano (200 c.c.). La solución fué filtrada a través de una columna de alúmina (101.6 x 25.4 mm. diámetro) y la columna completamente eluida con n-hexano. El eluato fué concentrado hasta aproximadamente 20 c.c. momento en que se separó 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3:17-di $\beta$ -fenilpropionato como cristales incoloros (1,0 grs.) punto de fusión: 144.5-145° C. ( $\alpha$ )<sub>D</sub>-38° en dioxano.

25 b) 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-

209357

18 MAY.



3- $\beta$ -fenilpropionato (2 grs.) al ser tratado como arriba (a) dió 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol- $\beta$ :17-di $\beta$ -fenilpropionato (0.55 grs.) punto de fusión 142-142,5° C. (no rebajado por mezcla con (a)).

E J E M P L O 9.

17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-17- $\beta$ -renilpropionato

10 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3:17-  
di- $\beta$ -fenilpropionato (1,45 grs.) fué agitado a la tempera-  
tura de la habitación, durante 8 horas con una solución al  
0,5% de carbonato de potasio en metanol 95% (305 c.c.) y  
después dejada, durante 70 horas, ulteriormente a la tempe-  
15 ratura de la habitación. El di-ester no modificado (0,9 grs)  
fué separado por filtración y el filtrado se hizo ácido para  
el tornasol mediante adición de ácido acético al 50%. El  
filtrado fué después evaporado hasta sequedad, el residuo  
disuelto en benceno (50 c.c.) y la solución lavada con solu-  
20 ción diluida de carbonato sódico y agua. Después de secar  
sobre sulfato sódico, la solución bencénica fué filtrada a  
través de una columna de alúmina (76.2 x 25.4 de diámetro)  
y la columna completamente eluida con benceno. Este conte-  
nía una pequeña cantidad del di-ester (50 mgr.). La colum-  
25 na fué después eluida con acetona (100 c.c.), el eluato eva-  
porado a sequedad y el residuo cristalizado desde metanol  
hasta dar 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-17- $\beta$ -re-  
nilpropionato como cristales incoloros (117 mgr.) punto de

209357<sup>18 MAY.</sup>



fusión 123,5-129° C. ( $\alpha$ )<sub>D</sub>-58° en alcohol. La solución madre fué evaporada a sequedad y el residuo cristalizado desde n-hexano hasta dar una segunda recogida de punto de fusión 125,5 - 126,5° C.

E J E M P L O 10.

17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3-acetato 17- $\beta$ -  
fenilpropionato.

15 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3-acetato (2 grs.) y anhídrido  $\beta$ -fenilpropiónico se calentaron juntamente a 200° C. durante 30 minutos. La solución enfriada fué disuelta en éter dietílico (80 c.c.) y la solución etérea lavada con solución diluida de carbonato  
20 sódico y agua. La evaporación del éter dejó un aceite que fué disuelto en n-hexano; este eluato fué desechado. La columna fué después eluida con benceno (250 c.c.), y el eluato fué evaporado a sequedad, bajo presión reducida y el residuo cristalizado desde metanol, hasta dar cristales incoloros (0,92 grs.); punto de fusión 89 - 90° C. ( $\alpha$ )<sub>D</sub>-43,7° en dioxano.

El 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol-3-acetato fué preparado del modo siguiente:

25 17 $\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno-3 $\beta$ :17 $\beta$ -diol (7,5 grs.) fueron disueltos en piridina (50 c.c.) y anhídrido acético (20 c.c.) y la solución fué dejada a la temperatura de la habitación durante 16 horas. El anhídrido fué descompuesto por adición de agua (180 c.c.), recogido por fil-

209357



tracción y lavado completamente con agua caliente hasta que los cristales se hicieron neutros al papel tornasol. Se obtuvo  $17\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno- $3\beta$ : $17\beta$ -diol-3-acetato como cristales incoloros (8,6 grs.) punto de fusión:  $180^\circ$  C.  $(\alpha)_D -74^\circ$  en alcohol.

Debe hacerse notar que el  $17\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno- $3\beta$ : $17\beta$ -diol-3-acetato descrito por Miescher y Klarer en Helv. Chem. Acta, 1939, 22, 962 como poseyendo un punto de fusión:  $160 - 161^\circ$  C. y  $(\alpha)_D 22^\circ - 77^\circ$  en alcohol es actualmente el  $17\alpha$ -metil- $\Delta^5$ -androsteno- $3\beta$ : $17\beta$ -diol-3-acetato.

E J E M P L O 11.

17-etinil estradiol 3- $\beta$ -fenilpropionato.

Se disolvieron 10 grs. de etinil estradiol en 40 c.c. de piridina y 10 c.c. de benceno. A esta solución - que había sido enfriada por debajo de  $-10^\circ$  C. - se adicionó, gota a gota, agitando enérgicamente, una solución de 8 grs. de  $\beta$ -fenilpropionilcloruro en 20 c.c. de benceno. Después de 24 horas de reposo  $0^\circ$  a  $-5^\circ$  C., la mezcla en reacción fué vertida en otra mezcla de hielo y agua. La capa bencénica, después de su separación, fué lavada con solución de ácido sulfúrico al 5%, una solución de hidróxido de sodio al 5% y con agua. Esta solución, después de secar sobre sulfato sódico, fué evaporada a pequeño volumen y filtrada a través de óxido de aluminio.

209357

18



Los eluatos bencénicos fueron evaporados a sequedad, y el residuo, después de recristalización desde benceno-éter de petróleo, rindió 11 gra. del éster con un punto de fusión: 105 - 106° C.  $(\alpha)_D^{20}$  3.3 (C = 0.9 en dioxano).

E J E M P L O 12.

17-hidroxi-11-desoxicorticosterona 21- $\beta$ -fenilpropionato.

10                   A una solución de 5 grs. de 17-hidroxi-11-de-  
sexicorticosterona en 25 c.c. de piridina - que había sido  
enfriada por debajo de -10° C. - se adicionó, gota a gota,  
mientras se agitaba enérgicamente, una solución de 5 grs.  
de  $\beta$ -fenilpropionilcloruro en 20 c.c. de benceno seco. La  
15                   mezcla en reacción fué enfriada durante 24 horas, a una  
temperatura de 0° a -5° C. Después de verter la mezcla en  
reacción sobre una mezcla de hielo y agua, se separó la  
capa bencénica, siendo después lavada con solución al 5%  
de ácido sulfúrico y solución al 5% de hidróxido sódico y  
20                   con agua. La solución bencénica fué después secada sobre  
sulfato sódico, evaporada hasta un pequeño volumen y filtra-  
da a través de 25 grs. de óxido de aluminio. El éster fué  
eluido con éter y la solución resultante evaporada a se-  
quedad. Después de recristalizar desde metanol se obtuvie-  
25                   ron 5 grs. del éster con punto de fusión 170 - 172° C.  
 $(\alpha)_D^{20}$  + 118° (C = 0.8 en dioxano).

E J E M P L O 13.

Estrona 3- $\beta$ -fenilpropionato.



209357

5 Una solución de 10 grs. de estrona en 40 c.c. de piridina fué enfriada por debajo de  $-10^{\circ}$  C. Se adicionaron sobre ella, gota a gota, agitando enérgicamente, 10 grs. de  $\beta$ -fenilpropionilcloruro en 20 c.c. de benceno seco. Después de 24 horas de reposo entre  $0^{\circ}$  y  $-5^{\circ}$  C., la mezcla de reacción fué vertida en una mezcla de hielo y agua. La capa bencénica, después de separada, fué lavada con una solución al 5% de ácido sulfúrico, después con una solución de hidróxido de sodio al 5% y con agua. La solución bencénica fué secada sobre sulfato sódico y filtrada a través de una columna de 50 grs. de óxido de aluminio. Los eluatos bencénicos fueron evaporados a sequedad. El residuo, al recrystalizar desde acetona, rindió 12.4 grs. del éster con punto de fusión  $146 - 148^{\circ}$  C.;  $(\alpha)_{D}^{20} +111^{\circ}$  (C = 0.9 en dioxano.).

10

15

E J E M P L O 14.

11-dehidro 17-hidroxi-corticosterona 21- $\beta$ -fenilpropionato.

25 Se disolvieron 3 grs. de cortisona en 40 c.c. de piridina. Sobre ello, después de enfriarlo por debajo de  $-10^{\circ}$  C., se adicionó, gota a gota, mientras se agitaba enérgicamente, una solución de 3 grs. de  $\beta$ -fenil propionilcloruro, en 10 c.c. de benceno. Se dejó reposar durante 24 horas la mezcla en reacción a una temperatura entre  $0^{\circ}$  y  $-5^{\circ}$  C. y después fué vertida en una mezcla de hielo y agua. La capa de benceno fué separada y lavada primeramente, con



18 MAY 1953

209357

5 Una solución de ácido sulfúrico al 5%, después con una solución de hidróxido sódico al 5% y con agua. La solución bencénica, después de secada sobre sulfato sódico, fué evaporada hasta un pequeño volumen y filtrada a través de una

10 columna de 50 grs. de óxido de aluminio. El éster fué eluido con una mezcla de benceno y éter (50/50) y los eluatos fueron evaporados a sequedad. Finalmente el residuo fué recristalizado desde una mezcla de acetona y éter, rindiendo 3 grs. del  $\beta$ -fenilpropionato con punto de fusión: 175 - 177° C. ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> +183 (C = 0,5 en dioxano).

E J E M P L O 15.

21-trihidroxi-3:20-diceto- $\Delta^4$ -pregneno 21- $\beta$ -fenilpropionato.

20 A una solución de 200 mgr. del compuesto F(Kendall) en 2 c.c. de piridina fueron adicionados 0,2 c.c. de 10 anhídrido  $\beta$ -fenilpropionico. La mezcla en reacción fué dejada en reposo durante la noche a la temperatura de la habitación, y trabajada del modo antes mencionado. El éster cristalizó desde acetona acuosa. Los cristales tuvieron un punto de fusión de 138 - 139° C.; ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> + 136 (C = 0,7 en dioxano).

25 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 6 de Octubre de 1.952 como adición número 25.016/52 provisional y 21 de Enero de 1953 completa, pero que se concederán bajo una sola Patente, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente

209357



estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España son los siguientes:

5 1ª.- Un perfeccionamiento en el objeto de la Patente principal o sea en un método para la producción de los nuevos derivados descritos, comprendiendo la reacción de un compuesto fisiológicamente activo, del  
10 caracter arriba definido - distinto de la testosterona - con el ácido  $\beta$ -fenilpropiónico o un derivado funcional del mismo.

15 2ª.- Un perfeccionamiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, según el cual el compuesto inicial es condensado con anhidrido  $\beta$ -fenilpropiónico.

3ª.- Un perfeccionamiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, según el cual la reacción se efectúa en presencia de un disolvente tal como piridina o benceno.

20 4ª.- Un perfeccionamiento, de acuerdo con

209357



la reivindicación 2ª, en el que la reacción es acelerada por calentamiento a una temperatura del orden de 100° C.

5 5ª.- Un perfeccionamiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual se hace que el compuesto inicial reaccione con haluro de  $\beta$ -renilpropionato en un disolvente conteniendo una base orgánica capaz de combinarse con el haluro de hidrógeno producido.

10 6ª.- Perfeccionamientos introducidos en el objeto de la Patente principal número 207.314.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 1 SEP. 1953  
P. A.

Alberto de Elzabara  
Por Orden