

P.-21.869

Nº 573/E

REVISCHA I

273368

2 - ENE. 1962



30

30 DIC. 1961

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE SAPONIFICACION DE ESTERES ORGANICOS"

La saponificación según los procedimientos habituales de los esteres orgánicos de alcoholes en 17 de ciertos 19-nor esteroides, a saber 3-ceto 17beta-hidroxi 13beta-alcohol Δ^4 -gogenos como, por ejemplo, el ester benzoico de la 18,19-di-nor 13beta-n-propil testosterona, es particularmente difícil y no proporciona más que rendimientos muy mediocres.

La presente invención en cuya realización han participado los Sres. Gérard NOMINE y Robert EUCOURT, tiene por objeto un nuevo procedimiento de saponificación de dichos com-

273368



30 DI

puestos, el cual permite una preparación fácil de los alcoholes correspondientes.

5 Según el nuevo procedimiento, se reduce previamente la cetona en 3 de los esteres esteroides arriba mencionados, se efectúa seguidamente la saponificación propiamente dicha sobre el alcohol así obtenido, y, después, se oxida selectivamente el hidroxilo en 3.

10 La reducción de la cetona en 3 puede ser ventajosamente efectuada por la acción de un borohidruro alcalino, como por ejemplo el borohidruro de sodio.

La saponificación subsiguiente se realiza fácilmente por medio de una base alcalina en solución en un alcohol inferior tal como metanol ó etanol.

15 Para regenerar finalmente la función cetona en posición 3, se utiliza un agente tal como el bióxido de manganeso que oxida selectivamente el hidroxilo alílico.

20 La invención se extiende, bien entendido, a los productos intermediarios utilizados en el presente procedimiento y especialmente al 3,17beta-dihidroxi 13beta-n-propil Δ^4 -goneno y a su 17-benzoato.

El ejemplo siguiente ilustra la invención pero sin limitarla.

Ejemplo: Saponificación del benzoato de 18,19-di-nor 13beta-n-propil testosterona.

25 Se introducen 0,5 g de benzoato de 18,19-di-nor 13beta-n-propil testosterona, obtenido según la patente española número 263.631 del 28-12-60, en 10 cm³ de metanol, se añaden enfriando, 0,125 g de borohidruro de sodio, y después, se agita la mezcla de reacción durante una noche.

30 La mezcla se adiciona seguidamente con 2,5 cm³ de pota-

273368_{30 D}



sa metanólica al 10%, y se calienta a reflujo durante cuatro horas. Se concentra hasta pequeño volumen, se vierte en agua helada, se aspira a la trompa el producto precipitado, se lava con agua, se seca y se obtienen 393 mg de 3,17beta-dihidroxi 13beta-n-propil Δ^4 -goneno.

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Este último compuesto se disuelve en 80 cm³ de dicloroetano; se añaden 2 g de bióxido de manganeso y se agita a la temperatura ambiente durante dos horas. Se filtra el bióxido de manganeso en exceso, se evapora el filtrado a sequedad a vacío, y se obtienen 0,400 g de producto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con cloruro de metileno al 0,1% de metanol y 0,5% de acetona, proporciona 250 mg. de 18,19-di-nor 13beta-n-propil testosterona, P.F. 163°C, $\alpha_D^{20} = + 64^\circ$ (c = 0,5%, en metanol).

Espectro ultravioleta (etanol): γ_{\max} , a 240-241 m μ ,
 $\xi = 16 100$.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 11 de Enero de 1961, bajo el Núm. FV. 849.427, se accede a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1ª.- Un procedimiento de saponificación de los esteres orgánicos de 3-ceto 17beta-hidroxi 13beta-alcohol Δ^4 -gonenos

27335830



5 y especialmente del ester benzoico de la 18,19-di-nor 13 beta-n-propil testosterona, caracterizado porque se reduce previamente la función cetona en 3 de dichos compuestos, se efectúa la saponificación propiamente dicha sobre el alcohol así obtenido y, después, se oxida selectivamente el hidroxilo en 3.

2º.- Un procedimiento de acuerdo con el punto 1º, en el cual la oxidación del hidroxilo en 3 es efectuada por medio de bióxido de manganeso.

10 3º.- Un procedimiento de saponificación de esteres orgánicos.

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

Esta Memoria consta de cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 30 DIC. 1961

P.A.
Alberto de Ezaburu
Por Poder,

AVS. ho