

307205

16 FEB. 1965

P.- 28.083

AF/MM/7204

Nº 910/1er. Add./E.

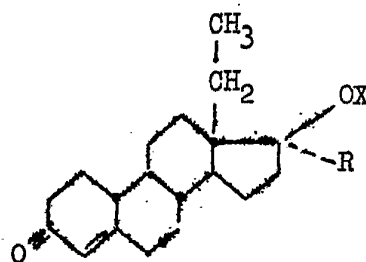


MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
CERTIFICADO DE ADICION  
e n  
E S P A Ñ A

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

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº. 307.163 SOLICITADA EL 16 DE DICIEMBRE DE 1964, POR "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS OPTICAMENTE ACTIVOS DE LA 19-NOR TESTOSTERONA"

En la patente principal Nº. 307.163 se ha descrito un procedimiento de preparación de derivados ópticamente activos de la 19-nor testosterona, de fórmula general I siguiente:



I

10

2-II-65.



representando R hidrógeno o un resto hidrocarburado, saturado o no saturado, y X hidrógeno o un radical acilo inferior.

5 La presente adición tiene como objeto un procedimiento de preparación del 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etil 13 $\beta$ -etil 4-goneno, compuesto que forma parte de la clase de derivados obtenida por el procedimiento descrito en la patente principal citada (fórmula I con R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y X = H).

10 Dicho procedimiento cuya secuencia de reacciones se encuentra resumida en el esquema reaccional anexo, está caracterizado principalmente por que se reduce catalíticamente el 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etinil 13 $\beta$ -etil 5  
15 (10), -goneno, p. de f. = 190°C, /  $d / _D^{20} = + 89^\circ \pm 2^\circ$   
(producto solvatado con cloruro de metileno), + 95° ± 2°  
(producto seco) (c = 1%, dioxano), se obtiene el 3-oxo 17 $\beta$  hidroxi 17 $\alpha$ -etil 13 $\beta$  etil 5(10)-goneno y se le transforma por hidrolisis ácida en el 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etil 13 $\beta$ -etil 4-goneno buscado.

20 En un modo de ejecución ventajoso, el procedimiento según el invento puede estar caracterizado por los puntos siguientes:

- a) la hidrogenación catalítica del 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etinil 13 $\beta$ -etil 5(10) goneno se realiza en presencia de un catalizador a base de paladio;
- b) la hidrogenación catalítica del 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etinil - 13 $\beta$ -etil 5(10)-goneno se realiza operando en dimetil-formamida a la temperatura ambiente;
- c) la hidrolisis ácida del 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etil 13 $\beta$ -etil 5(10)-goneno se realiza por medio de un ácido

2-II-65.

307205  
- 2 -



mineral fuerte, especialmente ácido clorhídrico.

El producto de partida, el 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etinil 13 $\beta$ -etil 5(10)-goneno se puede preparar según el procedimiento descrito por la sociedad demandante en la patente principal citada.

El ejemplo siguiente ilustra el invento sin limitarlo sin embargo.

Ejemplo: Preparación del 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi

17 $\alpha$ -etil 13 $\beta$ -etil 4-goneno dextro-  
giro (metanol)

Etapa A: 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etil 13 $\beta$ -etil  
5(10)-goneno

Se disuelven 0,8 g. de 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etinil 13 $\beta$ -etil 5(10)-goneno p. de f. = 190°C,  
/  $\alpha$  /  $\frac{20}{D}$  = + 89°  $\pm$  2° (producto solvatado con cloruro de metileno), + 95°  $\pm$  2° (producto seco) (c = 1%, dioxano) en 8 cm<sup>3</sup> de dimetil-formamida con 1% de agua y con 0,2% de piridina, se agita y se añaden 16 mg. de sulfato de bario con 10% de hidroxilo de paladio.

Se hace pasar una corriente de hidrógeno durante 3 horas, se purga después con una corriente de nitrógeno y se filtra con succión el catalizador.

Se vierte en agua y se abandona la mezcla reaccionante durante una hora a 0°C; se filtra con succión, se lava, se seca y se obtienen 0,78 g. de 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi 17 $\alpha$ -etil 13 $\beta$ -etil 5(10)-goneno, p. de f. = 144°C.

Este compuesto se presenta bajo forma de prismas incoloros, es insoluble en agua.

No está descrito en la bibliografía.



Etapa B: 3-oxo 17β -hidroxi 17α -etil 13β -etil  
4-goneno dextrogiro (metanol)

5 Se disuelven 0,780 g. de 3-oxo 17β -hidroxi 17α -etil 13β -etil 5(10)-goneno en 5 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro, se agita y se añaden 0,15 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N.

Se abandona seguidamente la mezcla reaccionante, bajo agitación y a la temperatura ambiente, durante 7 horas, en la oscuridad.

10 Se vierte en agua helada, se favorece la cristalización por rascado, se abandona una hora a 0°C, después se filtra con succión, se lava, se seca y se obtienen 0,727 g. de 3-oxo 17β -hidroxi 17α -etil 13β -etil 4-goneno, que después de recristalización en la metil-etil-cetona funde a 173,5°C, /  $d_{D}^{20} = + 22^{\circ} + 1^{\circ}$  ( $c = 0,5\%$ , metanol).

15 El compuesto se presenta bajo forma de prismas incoloros, insolubles en agua y en eter, solubles en alcohol y cloroformo.

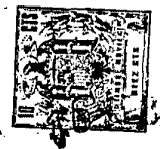
20 Análisis : C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> = 316,47  
Calculado : C% 79,69 H% 10,19  
Encontrado : 79,9 10,4

Este producto no está descrito en la bibliografía.

25 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 20 de Febrero de 1.964, bajo el número P.V. 964.517, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

307205





5.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº. 307.163 solicitada el 16 de Diciembre de 1.964, por "Un procedimiento de preparación de derivados ópticamente activos de la 19-nor testosterona".

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P. A.

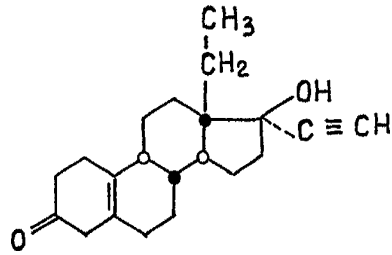
16 FEB. 1965

Alberto de Ezaburu  
Por Poderes

307205

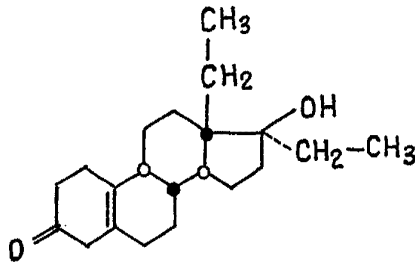
G.D.S.

2-II-65.

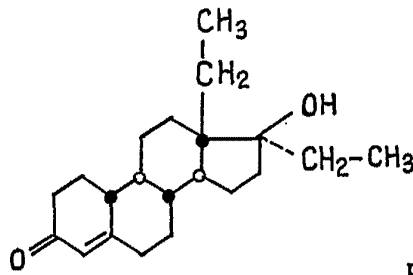


II

307205



III



I

R = CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>  
X = H

ESCALA VARIABLE

Alfredo de Elizalde  
Ferrer