

308471

P.- 28.332

Nº 917 E

23 ENE 1965



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

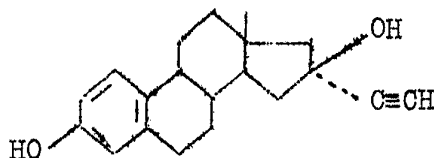
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 3,16 BETA-DIHIDROXI 16 ALFA-ETINIL 19-NOR 1,3,5 (10)-ANDROSTATRIENO"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación del 3,16-beta-dihidroxi 16 alfa-etinil 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno, de fórmula:

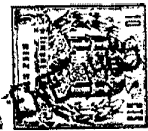
5



Este producto está dotado de propiedades farmacológicas interesantes. Especialmente posee una acción hipocolesterolemianta importante.

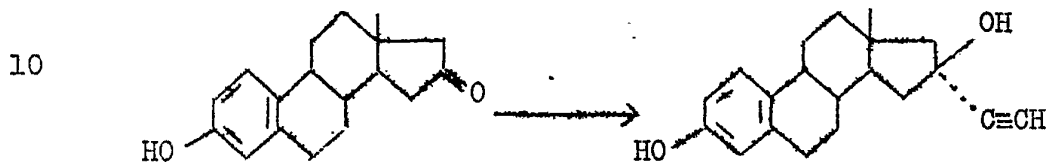
10

7-I-65.



El procedimiento objeto del invento está caracterizado por que se hace actuar acetileno sobre el 3-hidroxi 16-oxo 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno en presencia de terc-amilato de potasio para formar el 3,16 beta-dihidroxi 16 alfa-etinil 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno.

El esquema siguiente representa explícitamente la reacción.



El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero sin limitarlo.

15 Ejemplo:

Se disuelven 3 g. de potasio en 40 cm<sup>3</sup> de alcohol amilico terciario, a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno, se agita durante una hora y cuarto, y se hace pasar una corriente de acetileno durante una hora. A 20 cm<sup>3</sup> de esta solución se añade 1 g. de 3-hidroxi 16-oxo 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno, con agitación, a la temperatura ambiente, se hace pasar una corriente de acetileno durante 3 horas, se añaden después 10 cm<sup>3</sup> de ácido acetico diluído y se recoge por un volumen igual de agua.

25 Se extrae la fase hidro-alcohólica con cloruro de metileno y se lava la fase metilénica con ácido sulfúrico normal, con agua y con una solución de bicarbonato de sodio; se la seca sobre sulfato de magnesio y se la destila hasta sequedad bajo vacío; se disuelve el residuo en 30 10 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade 1 g. de reactivo T de Girard y 7-I-65.

3 084 71



1 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se pone en reflujo durante una hora, se enfría, se vierte en 15 cm<sup>3</sup> de una solución normal de hidroxido de sodio, se agota la fase acuosa con cloruro de metileno, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se la destila hasta sequedad bajo vacío. El residuo se recoge en caliente por eter isopropilico. Por enfriamiento se obtienen 390 mg. de producto que funde a 225°C, al que se purifica por cromatografía sobre alúmina y elución con cloruro de metileno; se obtienen así 190 mg. de 3,16 beta-dihidroxi 16 alfa-etinil 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno bajo forma de un producto cristalizado incoloro, soluble en los alcalis diluidos acuosos y en cloroformo, poco soluble en eter, insoluble en agua, que funde a 228-229°C, /  $\alpha_D^{20} = + 106^\circ \pm 5$  (c = 0,25%, dioxano).

La cromatografía de las aguas madres sobre alúmina proporciona una segunda cantidad de producto.

<u>Análisis:</u>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	=	296,39
Calculado:	C% 81,04	H% 8,16	O% 10,80
Encontrado:	80,9	8,3	10,6

Este producto no está descrito en la bibliografía.

El producto de partida, el 3-hidroxi 16-oxo 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno, se obtiene según el procedimiento descrito por M. HUFFMAN y M. LOTT [J. Am. Chem. Soc. 75, 4.327 (1953)].

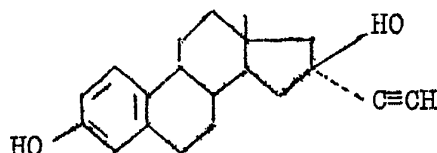
La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 24 de Enero de 1.964, bajo el número P.V. 961.482, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



## 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:

1.- Un procedimiento de preparación del 3,16 beta-dihidroxi 16 alfa-etinil 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno de fórmula:



15 caracterizado por que se hace actuar acetileno sobre el 3-hidroxi 16-oxo 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno, en presencia de terc-amilato de potasio, para formar el 3,16 beta-dihidroxi 16 alfa-etinil 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno.

20 2.- Un procedimiento de preparación del 3,16 beta-dihidroxi 16 alfa-etinil 19-nor 1,3,5(10)-androstatrieno.

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

308471



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

Madrid,

P. A.

23 ENE 1965

Alberto de los Angeles  
Por Puente

G.D.S.

7-I-65.