

313454

P.- 29.245

N/nº 890/1º add/E



1965

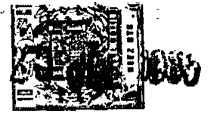
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
CERTIFICADO DE ADICION
e n
E S P A Ñ A

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº. 300.889", expedida el 22 de Octubre de 1.964, por: "Procedimiento de preparación de un esteroide diénico 11-oxigenado"

5 En la patente española nº 300.889, se ha descrito un procedimiento de preparación de un esteroide diénico 11-oxigenado, el 3-oxo 11 beta, 17 beta-dihidroxi 17 alfa-etinil 4,9-estradieno, dotado de actividad hipocolesterolemiantes.

10 Se acaba de encontrar actualmente que un derivado obtenido directamente por transformación del compuesto de la patente anterior presenta una actividad hipocolesterolemiantes extremadamente interesante, superior en ciertos aspectos a la del primer compuesto.

17-V-65



El nuevo compuesto, obtenido por el procedimiento del invento es el 3,11-dioxo 17 beta-hidroxi 17 alfa-etinil 4,9-estradieno, y representa el producto de oxidación del alcohol en posición 11 del compuesto de la patente española nº 300.889.

El nuevo compuesto se distingue por un umbral de actividad muy bajo. Así es, por ejemplo, como en los ensayos efectuados sobre la rata, actúa ya a dosis del orden de 100 y 200 microgramos/kg., mientras que el derivado 11-hidroxilado es inactivo en las mismas condiciones. A la dosis de 500 microgramos/kg, en que los dos productos son activos, la intensidad de acción del nuevo compuesto es ligeramente superior a la del derivado 11-hidroxilado correspondiente.

Además, este compuesto no ejerce más que una actividad estrogénica extremadamente reducida, del orden de 5 mg, por unidad de rata.

El presente invento tiene pues como objeto un procedimiento de preparación del 3,11-dioxo 17 alfa-etinil 17 beta hidroxi 4,9-estradieno.

El procedimiento, objeto del invento, está caracterizado esencialmente por que se somete al 3-oxo 11 beta, 17 beta-dihidroxi 17 alfa-etinil 4,9-estradieno a la acción de un agente oxidante y especialmente del anhídrido crómico y se obtiene el 3,11-dioxo 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi 4,9-estradieno buscado.

El ejemplo siguiente ilustra el invento, sin presentar sin embargo carácter limitativo.

Ejemplo: Preparación del 3,11-dioxo 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi 4,9-estradieno.

17-V-65

20



Se introducen, con precauciones y agitando, 600 mg. de anhídrido cromico en 6 cm³ de piridina anhidra enfriada en baño de hielo.

5 Después de 10 minutos de agitación, se añade lentamente a la suspensión formada, una solución de 1,19 g. de 3-oxo 11 beta, 17 beta-dihidroxi 17 alfa-etinil 4,9-estradieno en 8 cm³ de piridina. Se deja volver la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante una noche.

10 Se filtra, se vierte el filtrado en agua y se extrae después el precipitado formado con cloruro de metileno.

15 Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico diluido, con sosa N y después con agua.

Se seca, se trata con negro de humo, se concentra y se filtra con succión 1,15 g. de un producto cristalizado.

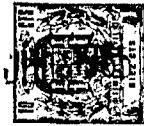
20 Se recristaliza sucesivamente en acetato de etilo y metanol y se obtienen 0,45 g. de 3,11-dioxo 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi 4,9-estradieno, p. de f. = 220°C, $\alpha_D^{20} = -144^\circ \pm 2$ (c = 0,6%, en metanol).

El compuesto es insoluble en agua, es soluble en alcohol y cloroformo.

25 Análisis : C₂₀H₂₂O₃ = 310,4
Calculado : C% 77,38 H% 7,14
Encontrado : 77,3 7,3

Este producto no está descrito en la bibliografía.

30 La presente solicitud que corresponde a la pre-
17-V-65



sentada en Francia, el 29 de Mayo de 1.964, bajo el número P.V. 976.434, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

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:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 300.889, expedida el 22 de Octubre de 1.964, por: "Un procedimiento de preparación de un esteroide de diénico 11-oxigenado", caracterizadas esencialmente por que se somete al 3-oxo 11 beta, 17 beta-dihidroxi 17 alfa-etinil 4,9-estradieno a la acción de un agente oxidante y especialmente del anhídrido crómico, y se obtiene el 3,11-dioxo 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi 4,9-estradieno buscado.

20

2.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 300.889, expedida el 22 de Octubre de 1.964, por: "Procedimiento de preparación de un esteroide diénico 11-oxigenado".

25

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

17-V-65.

313454

20 JUL



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

20, III 1965

Madrid,

P. A.

Alfonso de Elizaso
Por Fecha

313454

G.D.S.

17-V-65.