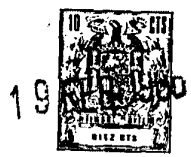


321325



P.- 30.930

Nº 967/1er additif/E

19 FEB. 1966

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

CERTIFICADO DE ADICION

formulada el 30 de Diciembre de 1.965, con el núm. 321.325

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 321.259", solicitada el 29 de Diciembre de 1.965, por: "Un procedimiento de preparación de derivados esteroideos"

=====

En la solicitud de patente principal nº 321259 se ha descrito un procedimiento de preparación de 3-oxoesteroides 4,9,11-triénicos.

Dicho procedimiento consistía en someter a un
5 3-oxo 5(10),9(11)-bis dehidro esteróide o a un precursor de éste a la acción de una p-benzoquinona sustituida.

El presente certificado de adición tiene como

321325

19 FEB



objeto un procedimiento de preparación de un derivado esteróide 3-oxo 4,9,11-triénico, a saber el 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17 alfa-metil gona-4,9,11-trieno.

5 El producto obtenido por el procedimiento del invento presenta propiedades farmacológicas interesantes; está dotado en particular de una actividad anabolizante, andrógena y estrógena según las dosis utilizadas.

10 El procedimiento de preparación del compuesto según el invento está caracterizado principalmente porque se somete al 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17alfa-metil gona-5(10)9(11)-dieno o a un precursor de éste a la acción de una p-benzoquinona sustituida y especialmente a la acción de la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona.

15 Se conduce la reacción a una temperatura próxima a la temperatura ambiente o calentando moderadamente.

20 La materia prima, el 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17alfa-metil gona-5(10)9(11)-dieno, puede ser preparada a partir del 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil gona-4,9-dieno del que se protege previamente la función cetona en 3 desplazando los dobles enlaces por la formación del etileno cetral antes de oxidar la función alcohol en 17; el derivado cetónico que resulta de la oxidación es sometido a la acción del metil litio y después se regenera la función cetona en 3 por hidrólisis ácida y se obtiene el 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17alfa-metil gona-5(10) 9 (11)-dieno buscado.

25 El ejemplo siguiente ilustra el invento pero sin limitarlo.



Preparación: 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil
17alfa-metil gona-5(10)9(11)-dieno

Etapa A: 3-etilenodioxi 17beta-hidroxi 13beta-
-etil gona-5(10)9(11)-dieno

5 Se introducen agitando bajo atmósfera de nitrógeno 5,728 g de 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil gona-4,9-dieno y 100 mg de ácido paratoluenosulfónico en 100 cm³ de metiletil dioxolano al que se ha añadido 1,8% de glicol y se calienta al reflujo durante 1 hora.

10 Se añaden seguidamente 100 cm³ de metil etil dioxolano al que se ha añadido 1,8% de glicol y se eliminan por destilación 100 cm³ de disolvente en el espacio de 35 minutos.

15 Se refrigera la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se añade cloruro de metileno y se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio.

Se decanta la fase orgánica, se extrae con cloruro de metileno la fase acuosa, se seca, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

20 El producto obtenido es cromatografiado sobre silicato de magnesio; la elución con cloruro de metileno proporciona 6,176 g de 3-etilenodioxi 17beta-hidroxi 13beta-etil gona-5(10)9(11)-dieno.

Espectro U.V. (etanol):

25 $\lambda_{\text{max.}} 242-243 \text{ m}/\mu \quad E \frac{1}{1} \% = 542 \quad \epsilon = 17 900$

Este compuesto es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

30 El compuesto de partida, el 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil gona-4,9-dieno ha sido preparado según el

321325

19 FEB



procedimiento descrito en la patente española nº 307162.

Etapa B: 3-etilenodioxi 17-oxo 13beta-etil gona-5(10)9(11)-dieno

5 Se disuelven 2,51 g de 3-etilenodioxi 17beta-hidroxi 13beta-etil gona-5(10)9(11)-dieno en 420 cm³ de tolueno anhidro, después se añaden 42 cm³ de ciclohexanona, se calienta al reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y se destilan en el espacio de una hora 120 cm³ de disolvente.

10 Se añade en el espacio de 6 horas una solución de 2,1 g de isopropilato de aluminio en 210 cm³ de tolueno anhidro mientras se eliminan al mismo tiempo 200 cm³ de disolvente.

15 Se enfría hasta la temperatura ambiente y después se vierte en una solución preparada a partir de 7,5 g de carbonato neutro de potasio y de 15 g de tartrato doble de sodio y de potasio en 150 cm³ de agua.

20 Después de la agitación, se decanta la fase orgánica y después se extrae la fase acuosa con éter. Se lavan los extractos orgánicos con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca, se filtra y se destila hasta sequedad terminando bajo vacío.

25 El residuo cromatografiado sobre silicato de magnesio con elución con cloruro de metileno permite recoger 1,9 g de 3-etilenodioxi 17-oxo 13beta-etil gona-5(10)9(11)-dieno.

Espectro U.V. (etanol):

$$\lambda_{\text{max.}} 242-243 \text{ m}\mu \quad E \frac{1\%}{1 \text{ cm}} = 568 \quad \epsilon = 18 \ 650$$

30 Este compuesto es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos.

321325

1075



Etapa C: 3-etilenodioxi 17beta-hidroxi 13beta-
-etil 17alfa-metil gona-5(10)9(11)-
-dieno

A/ Preparación del metil litio:

5 Se introducen 2 g de litio recientemente deca-
pado en 80 cm³ de éter etílico anhidro, se hace barbo-
tear bajo agitación bromuro de metilo refrigerando con
un baño de agua helada de forma que se deja persistir un
ligero reflujo.

10 Después de la desaparición completa del litio,
se mantiene la agitación durante 30 minutos, se deja en-
friar, se decanta y se obtiene una solución de metil li-
tio 2,6 N.

B/ Alcoholación:

15 Se enfrían 17,5 cm³ de la solución de metil li-
tio preparada anteriormente, hasta la temperatura de 0°C,
después se añade gota a gota agitando bajo atmósfera de
nitrógeno una solución de 292 mg de 3-etilenodioxi 17-oxo
13beta-etil gona-5(10)9(11)-dieno en 18 cm³ de éter etíli-
co anhidro.

20 Después de 4 horas de agitación, se vierte la
mezcla de reacción en 100 cm³ de una solución acuosa satu-
rada de cloruro de amonio helada y después se decanta la
fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter etíli-
co.

25 Se lavan los extractos con agua, se seca, se
destila hasta sequedad bajo vacío y se cromatografía el
residuo sobre silicato de magnesio con elución con cloru-
ro de metileno con 0,5% de acetona.

30 Se recupera el eluato, se evapora hasta seque-

13-I-66

321325

19 FEB



dad y se obtienen 183 mg de 3-etilenodioxi 17beta-hidroxi
13beta-etil 17alfa-metil gona-5(10)9(11)-dieno.

Este producto es insoluble en agua, en los áci-
dos y álcalis diluídos acuosos y es soluble en alcohol,
5 éter, acetona, benceno y cloroformo.

Espectro U.V. (etanol):

$$\lambda_{\text{max.}} 242-243 \text{ m}\mu \quad E \frac{1}{1} \% = 513 \quad \xi = 17 \ 670$$

En lo que conoce la sociedad solicitante, este
10 compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa D: 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17al-
fa-metil gona-5(10)9(11)-dieno

Se introducen 170 mg de 3-etilenodioxi 17beta-hi-
droxi 13beta-etil 17alfa-metil gona-5(10)9(11)-dieno en
15 2,3 cm³ de ácido acético con 25% de agua y se agita bajo
una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente.

Después de 5 horas de contacto, se vierte la
mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de bi-
carbonato de sodio y después se extrae con cloruro de me-
20 tileno.

Se lavan los extractos con agua, se secan, se
evaporan hasta sequedad bajo vacío y se obtienen 148 mg
de 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17alfa-metil gona-5(10)
9(11)-dieno.

25 El producto es insoluble en agua, en los ácidos
y álcalis diluídos acuosos y es soluble en alcohol, éter,
acetona, benceno y cloroformo.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este
compuesto no está descrito en la bibliografía.



Ejemplo: Preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi
13beta-etil 17alfa-metil gona-4,9,11-
-trieno.

5 Se disuelven 115 mg de 3-oxo 17beta-hidroxi
 13beta-etil 17alfa-metil gona-5(10)9(11)-dieno en 9,5
 cm³ de benceno, se añade una solución de 183 mg de 2,3-
 dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona en 5 cm³ de benceno
 anhidro y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas
 a la temperatura ambiente.

10 Se filtra con succión el precipitado formado,
 se lava con benceno y después se extrae el filtrado con
 benceno.

15 Los extractos lavados con tiosulfato de sodio
 0,1 N y después con agua, son secados y destilados hasta
 sequedad bajo vacío.

20 Se cromatografía el producto resultante sobre
 silicato de magnesio con elución con cloruro de metileno
 con 1,5% de acetona. Se evapora hasta sequedad y se ob-
 tienen 43 mg de 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17alfa-
 -metil gona-4,9,11-trieno, p. de f. = 154°C.

El producto se presenta bajo forma de agujas
 prismáticas insolubles en agua, en los ácidos y álcalis
 diluídos acuosos, poco solubles en éter y solubles en al-
 cohol, acetona, benceno y cloroformo.

25 Espectro U.V. (etanol):

$$\lambda_{\text{max.}} 343 \text{ m}\mu \quad E \frac{1}{1} \% = 1 \text{ 030} \quad \xi = 30 \text{ 730}$$

En lo que conoce la sociedad solicitante, este
 producto no está descrito en la bibliografía.

30 La presente solicitud que corresponde a la pre-

13-I-66

321325

19 FEB



sentada en Francia, el 26 de Febrero de 1.965, bajo el número P.V. 7226, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

5 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. 321.259 solicitada el 29 de Diciembre de 1.965, por: "Un procedimiento de preparación de derivados esteroides", en particular un derivado esteroide 3-oxo 10 4,9,11-triénico, caracterizadas porque se somete el 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17alfa-metil gona-5(10),9(11)-dieno o un precursor de éste a la acción de una p-benzoquinona sustituida y especialmente a la acción de la 2,3- 15 -dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona.

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se conduce la reacción a una temperatura próxima a la temperatura ambiente o calentando moderadamente.

20 3.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº. 321.259", solicitada el 29 de Diciembre de 1.965, por: "Un procedimiento de preparación de derivados esteroides".

24 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

321325

19



tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 19 FEB. 1966
P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

G. D. S.

13-I-66