

19



321327

P.- 30.934

Nº 967/3ºadd/E

19 FEB 1966

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

3º CERTIFICADO DE ADICION

formulada el 30 de Diciembre de 1.965, con el núm. 321.327

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 NUM. 321.259", solicitada el 29 de Diciembre de 1.965, por: "Un procedimiento de preparación de derivados esteroides"

=====

En la solicitud de patente principal nº 321259, se ha descrito un procedimiento de preparación de 3-oxo esteróides 4,9,11-triénicos que consiste en someter a un 3-oxo 5(10)9(11)-bis dehidro esteróide o a un precursor de éste a la acción de una p-benzoquinona sustituida.

En un primer certificado de adición (la solici-



tud nº 321.325), se ha descrito la preparación por el mismo procedimiento del 3-oxo 17beta-hidroxi 13beta-etil 17alfa-metil gona-4,9,11-trieno.

5 En un segundo certificado de adición (solicitud nº 321326) se ha descrito la preparación, igualmente por el mismo procedimiento, del 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-etil estra-4,9,11-trieno.

10 El presente certificado de adición tiene como objeto un nuevo modo de ejecución del procedimiento según la solicitud de patente principal.

15 El invento se refiere más particularmente al procedimiento de preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-4,9,11-trieno por deshidrogenación del 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-5(10), 9(11)-dieno o de uno de sus precursores con ayuda de una p-benzoquinona sustituida y especialmente de la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona.

20 El 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-4,9,11-trieno posee propiedades farmacológicas útiles y su preparación ha sido descrito ya en la patente española 299.364.

25 La materia prima en el presente procedimiento, el 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-5(10), 9(11)-dieno, se puede obtener a partir del 3,3-dimetoxi 17-oxo estra-5(10), 9(11)-dieno, descrito en la patente principal, al que se somete a la acción del bromuro de alil magnesio; el 3,3-dimetoxi 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-5(10), 9(11)-dieno obtenido como intermedio es sometido seguidamente a una hidrólisis con ácido acético acuoso.  
30 so.

321327

19 FEB



El ejemplo siguiente ilustra el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo: Preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-4,9,11-trieno

5 Se disuelven 7 g de 3-oxo 17 beta-hidroxi 17alfa-alil estra-5(10),9(11)-dieno en 210 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 7 g de 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona y se agita durante una noche a la temperatura ambiente.

10 Se filtra con succión, se lava el filtrado con una solución de 1,75 g de metabisulfito y 0,7 g de bicarbonato de sodio en 60 cm<sup>3</sup> de agua, después con agua, se seca, se trata con negro animal, se filtra, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

15 Se recoge el residuo en éter isopropílico calentado al reflujo, se ceba la cristalización por rascado, se hiela, se filtra con succión, se seca y se obtienen 5 g de 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-4,9,11-trieno que, después de recristalización en la metil etil cetona, funde a 120°C, /  $\alpha /_D^{20} = -72^\circ \pm 2^\circ$  (c = 0,5% en etanol).

20 Espectro U.V. etanol:

$$\lambda_{\max.} \quad 342-343 \text{ m}\mu \quad \epsilon = 29 \ 800$$

25 El producto se presenta bajo forma de prismas insolubles en agua, en los ácidos y álcalis diluidos acuosos, poco solubles en éter isopropílico, solubles en alcohol, acetona, benceno y cloroformo.



Análisis:  $C_{21}H_{26}O_2 = 310,42$

Calculado: C % 81,25 H % 8,44

Encontrado: 81,4 8,4

El 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-5(10),

5 9(11)-dieno de partida puede ser preparado a partir del  
3,3-dimetoxi 17-oxo estra-5(10),9(11)-dieno por reacción  
con el bromuro de alilmagnesio e hidrólisis del cetal. Se  
opera como sigue:

A/ Reacción con el magnesio:

10 1) Preparación de una solución de bromuro de  
alil magnesio:

15 Se disuelven 100 g de bromuro de alilo anhidro  
en 600 cm<sup>3</sup> de éter, se enfría a la temperatura de 10°C y  
se introducen, en 15 cm<sup>3</sup> de la solución así obtenida, 25  
g de magnesio en forma de virutas.

20 Se añade en el espacio de 1 hora y media el  
resto de la solución etérea de bromuro de alilo mientras  
se mantiene la temperatura por debajo de 10°C y se prosi-  
gue la agitación durante 45 minutos después de la intro-  
ducción.

Se obtiene una solución de bromuro de alilmagne-  
sio con una concentración de 1,2 moles/litro.

2) Condensación:

25 Se disuelven 15 g de 3,3-dimetoxi 17-oxo es-  
tra-5(10),9(11)-dieno (descrito en la solicitud de paten-  
te principal) en 80 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro y se introduce  
la solución bencénica en la solución de bromuro de alil  
magnesio preparada más arriba y enfriada a -10, -15°C. Se  
30 agita la mezcla de reacción durante 1 hora, después se  
vierte en una solución helada de cloruro de amonio, se de

321327

19 F



canta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter.

Se lavan las fases orgánicas con agua, se secan se filtran y se evaporan hasta sequedad sin sobrepasar la temperatura de 30°C.

Se recoge el residuo en éter isopropílico, se hiela durante 1/2 hora, se filtra con succión, se lava con éter isopropílico, se hiela, se seca y se obtienen 12,7 g de 3,3-dimetoxi 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-5(10),9(11)-dieno que, después de recristalizaciones sucesivas en éter, funde a 138°C, /  $\alpha /_D^{20} = + 187^\circ \pm 2^\circ$  (c = 1%, en etanol).

Espectro U.V.: etanol

$\lambda_{\max}$ . 242 m $\mu$   $\epsilon = 20\ 800$

El producto se presenta bajo forma de prismas incoloros, insolubles en agua, poco solubles en éter, solubles en alcohol, acetona, benceno y cloroformo.

Análisis:  $C_{23}H_{34}O_3 = 358,5$   
 Calculado: C % 77,05 H % 9,56  
 Encontrado: 77,0 9,5

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

B/ Hidrólisis:

Se disuelven 15 g de 3,3-dimetoxi 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-5(10),9(11)-dieno en 60 cm<sup>3</sup> de ácido acético con 5% de agua, bajo atmósfera de nitrógeno, se agita durante 15 minutos y después se añade progresivamente agua.

Se extrae seguidamente con cloruro de metileno,

321327

19



se lavan los extractos con una solución de bicarbonato de sodio y con agua, y se evapora hasta sequedad bajo vacío. Se recoge el residuo en éter isopropílico, se ceba la cristalización por rascado, se hiela, se filtra con succión, se lava con éter isopropílico, se seca y se obtiene el 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estro-5(10),9(11)-dieno, p. de f. = 87°C, /  $\alpha$  /  $D^{20} = + 189^{\circ} \pm 2$  (c = 0,5% en etanol).

Espectro U.V. etanol:

10

$\lambda_{\text{max.}}$  240 m $\mu$   $\epsilon = 19\ 700$

El producto se presenta bajo forma de prismas incoloros, insolubles en agua, en los ácidos y álcalis diluídos acuosos, poco solubles en éter isopropílico, solubles en alcohol, acetona, benceno y cloroformo.

15

Análisis:  $C_{21}H_{28}O_2 = 312,43$

Calculado: C % 80,73 H % 9,03

Encontrado: 80,5 9,0

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

20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 17 de Septiembre de 1.965, bajo el número P.V. 31794, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

25

Los puntos de invención, propia y nueva, que se

11-I-66

321327

19



presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

5 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 PREPARACION DE DERIVADOS ESTEROIDES" en particular para la preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-4,9,11-trieno, caracterizadas porque se somete el 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-alil estra-5(10), 9(11)-dieno, o un precursor de 10 éste, a la acción de una p-benzoquinona sustituida, tal como la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona.

15 2.-"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 321.259", solicitada el 29 de Diciembre de 1.965, por: "Un procedimiento de preparación de derivados esteroides".

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

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

Madrid,

19 FEB. 1966

P. A.

Alberto de Eizaburu  
Por Poder.

G.D.S.

11-I-66