



1306

P.- 30.962

Nº 967/4/E

321439

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 4 de Enero de 1.966, con el número 321.439

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 3-OXO 17BETA-METOXI
17ALFA-METIL ESTRA-4,9,11-TRIENO"

En la solicitud de patente nº 321.259 se ha
descrito un procedimiento de preparación de 3-oxo este-
roides 4,9,11-triénicos que consiste en someter a un
3-oxo 5(10),9(11)-bis dehidro esteróide a la acción de
5 una p-benzoquinona sustituida, tal como la 2,3-dicloro
5,6-diciano p-benzoquinona, la 2,3-dibromo 5,6-diciano
p-benzoquinona, etc.

Ahora se acaba de descubrir que dicho procedi-

321439

10



miento puede ser aplicado a la preparación de un nuevo 3-oxo esteróide 4,9,11-triénico, a saber el 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil estra-4,9,11-trieno.

5 El producto obtenido por el procedimiento del invento presenta propiedades farmacológicas interesantes. Está dotado especialmente de una acción anabolizante y andrógena. Una ventaja particular de este compuesto reside en el hecho de que es activo por vía bucal.

10 El procedimiento de preparación del 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil estra-4,9,11-trieno, objeto del invento, está caracterizado porque se somete al 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil estra 5(10),9(11)-dieno en un disolvente orgánico, a la acción de una p-benzoquinona sustituida.

15 Dicho procedimiento puede ser ejecutado con ayuda de quinonas tales como la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona, la 2,3-dibromo 5,6-diciano p-benzoquinona, la 2,3,5,6-tetracloro p-benzoquinona, la 2,3-diciano 5-cloro p-benzoquinona, la 2,3-diciano p-benzoquinona.

20 Actualmente parece que hay que conceder la preferencia a la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona y a la 2,3-dibromo 5,6-diciano p-benzoquinona.

La reacción se efectúa ventajosamente en un hidrocarburo aromático tal como el benceno, y se opera en la proximidad de la temperatura ambiente.

25 El ejemplo siguiente ilustra el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo: Preparación del 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil estra-4,9,11-trieno.

30 Se disuelven 4,4 g de 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil estra-5(10), 9(11)-dieno en 400 cm³ de benceno

321439 10



anhidro, se añaden 7 g de 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona en solución en 220 cm³ de benceno anhidro y se abandona la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno, a 20°C, durante 4 horas. Seguidamente se filtra y se lava el filtrado con hiposulfito de sodio N/10 y con agua.

Se seca y se concentra hasta sequedad bajo vacío. Por cromatografías sucesivas sobre gel de sílice y solución con cloruro de metileno con 0,5% y 2% de éter y sobre silicato de magnesio y solución con cloruro de metileno con 0,5%, 1%, 2% y 5% de éter, se obtienen 1,70 g de 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil ostra-4,9,11-trieno.

Este producto es insoluble en agua, soluble en los alcoholes, el éter, la acetona, el benceno y el cloroformo.

15 Espectro I.R. (cloroformo).

Presencia de trienona C = O Max. 1.638 cm⁻¹

C = O Max. 1.563 cm⁻¹

En presencia de C-O-C Max. 1.092 cm⁻¹

Espectro U.V. (etanol).

20 λ max. 238 m μ E $\frac{1\%}{1 \text{ cm.}}$ = 193

Inflexión hacia 270 m μ E $\frac{1\%}{1 \text{ cm.}}$ = 116

λ max 340 m μ E $\frac{1\%}{1 \text{ cm.}}$ = 925

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

El empleo de la 2,3-dibromo 5,6-diciano p-benzoquinona en lugar de la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona conduce a un resultado idéntico.

30 El 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil ostra-5(10),

321439

10 MA



9(11)-diono, utilizado como producto de partida, puede ser preparado por los métodos habituales, partiendo del 3,3-dimetoxi 17alfa-metil 17beta-hidroxi estro-5(10),9(11)-diono (descrito en Steroids I [1.963] 113), según el esquema de reacción anejo.

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:

- 10 1.- Un procedimiento de preparación del 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil estro-4,9,11-trieno, caracterizado porque se somete el 3-oxo 17beta-metoxi 17alfa-metil estro-5(10), 9(11)-diono, en un disolvente orgánico, a la acción de una p-benzoquinona sustituida.
- 15 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la p-benzoquinona empleada es la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona.
- 20 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la p-benzoquinona empleada es la 2,3-dibromo 5,6-diciano p-benzoquinona.
- 24 4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción es conducida en un hidrocarburo aromático, tal como el benceno, a una temperatura próxima a la temperatura ambiente.

321439

10 MAY



5.- Un procedimiento de preparación del 3-oxo
17beta-netoxi 17alfa-metil ostra-4,9,11-trieno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, representado en los dibujos que se acompañan y
5 para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 10 MAY 1966

P. A.

Alberto G. Izuel
Por Poder

G.D.S.

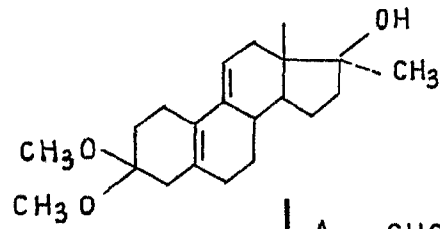
18-I-66



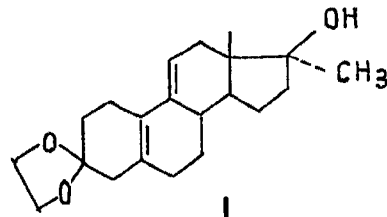
321439

LEYENDAS CORRESPONDIENTES A LA FIGURA

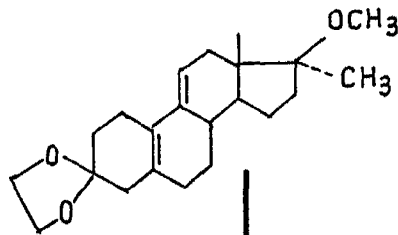
- A ----- Glicol
- B ----- Acido oxálico
- C ----- Con reflujo
- D ----- Tetrahidrofurano
- E ----- Con reflujo



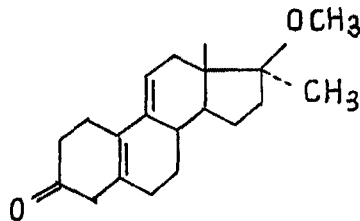
A - CHCl₃
B
2 h. C



D
NaH
CH₃I, 2 h. E



CH₃COOH, H₂O
5 h. a 20°C



ESCALA VARIABLE

Handwritten signature
R. B. ...