



339491

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

2º CERTIFICADO DE ADICION

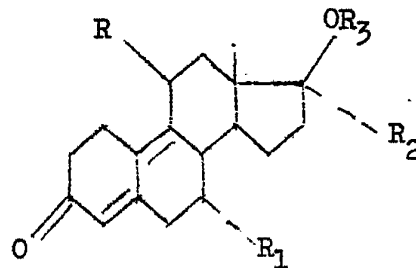
e n

E S P A Ñ A

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

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 332.543", solicitada el 21 de Octubre de 1.966, por: "Procedimiento de preparación de 3-oxo 11 beta-R estra-4,9-dienos"

En la patente principal número 332.543, se ha descrito un procedimiento de preparación de los 3-oxo 11 beta-R estra-4,9-dienos de fórmula general I:



I

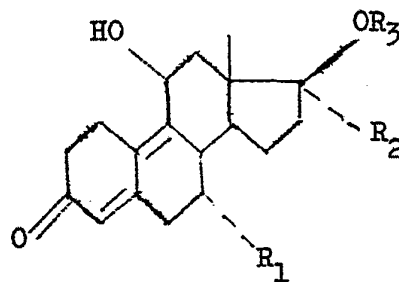
5

10

2.5.67.

en la que R representa un radical alcoholoxi, alcoholitio, aralcoholoxi, azido o tio; R₁ representa un hidrógeno o un radical alcoholo; R₂ representa hidrógeno o un radical alquinilo sustituido o no sustituido; R₃ representa hidrógeno o un radical acilo derivado de un ácido carboxílico.

Dicho procedimiento consiste en someter un 3-oxo 11 beta-hidroxi estra-4,9-dieno de fórmula general:



en la que R₁, R₂ y R₃ mantienen el significado antes citado, a la acción de un alcohol alifático o arilalifático, de un alcohol mercaptano, de un aziduro de metal alcalino o de ácido sulfhídrico, a la temperatura ordinaria, en presencia de un ácido fuerte, y aislar el derivado esteroide buscado.

En una primera adición (patente número 336.670, solicitada el 10 de febrero de 1967), se ha descrito la preparación, por el mismo procedimiento, del 3-oxo 7alfa-metil 11 beta-metoxi 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno.

La presente adición tiene como objeto un nuevo modo de realización del procedimiento según la patente principal.

El invento concierne más particularmente al

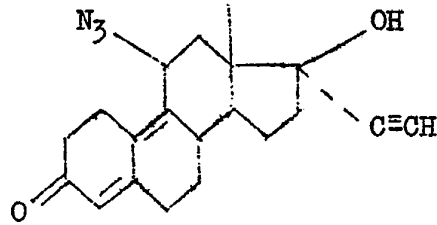
30
2.5.67.

339491



procedimiento de preparación del 3-oxo 11-beta-azido
17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno de fórmula

5



10

Este producto está dotado de interesantes propiedades farmacológicas. Posee especialmente una importante acción hipocolesterolémica, así como una acción inhibidora con respecto a las gonadotropinas de la hipófisis.

15

El procedimiento de preparación del 3-oxo 11 beta-azido 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno, objeto del invento, está caracterizado porque se somete el 3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi 17alfa-etinil estra-4,9-dieno a la acción del aziduro de sodio, en presencia de ácido perclórico, conduciendo la reacción en cloruro de metileno, a la temperatura ambiente, y se aísla el compuesto buscado.

20

El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero sin limitarlo.

25

Ejemplo: Preparación del 3-oxo 11 beta-azido 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno.

30
2.5.67.

Se disuelven 2 g de 3-oxo 11 beta, 17beta-dihidroxi 17alfa-etinil estra-4,9-dieno (descrito en la patente española número 300.889) en 100 cm³ de cloruro de metileno puro, a la temperatura ambiente. Se añaden, bajo



nitrógeno, 2 g de aziduro de sodio, se agita durante un minuto, se añaden 2 cm³ de ácido perclórico al 65%, y se agita durante 3 minutos. Se vierte la mezcla de reacción en 200 cm³ de mezcla de agua y hielo, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de bicarbonato de sodio y con agua, y se destila hasta sequedad bajo vacío. Se disuelve el residuo en 10 cm³ de éter, se filtra con succión el precipitado formado que se lava con éter. Se recogen así 1,40 g de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre silicato de magnesio. Se obtiene el 3-oxo 11 beta-azido 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno.

El 3-oxo 11 beta-azido 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno se presenta bajo forma de un producto sólido incoloro, soluble en los disolventes orgánicos usuales, insoluble en agua.

Su punto de fusión, determinado sobre bloque de Kofler, es de 152°C.

Su poder rotatorio es de : $[\alpha]_D^{20} = +100^{\circ} \pm 2,5$ (c = 0,6 %, en dioxano).

Análisis : C₂₀H₂₃O₂N₃ = 337,40

Calculado : C% 71,19 H% 6,87 N% 12,45

Encontrado : 71,1 7,0 12,4

ESPECTRO I.R. (cloroformo) :

Presencia de N₃ a 2090 cm⁻¹
Presencia de C=O a 1660 cm⁻¹
Presencia de C=C a 1612 cm⁻¹
Presencia de OH a 3590 cm⁻¹
Presencia de C≡CH a 3300 cm⁻¹

2.5.67.

339491

ESPECTRO U.V. (etanol) :



	λ max. a 214 $m\mu$	E 1% = 151 1cm
	infl. hacia 228 $m\mu$	E 1% = 141 1cm
5	λ max. a 292 - 293 $m\mu$	E 1% = 581 1cm

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 20 de Abril de 1.966, bajo el número PV 58.340, 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 la presente solicitud de 2º Certificado de Adición en España, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº. 332.543, solicitada el 21 de Octubre de 1.966 por "Procedimiento de preparación de 3-oxo 11 beta-R estra-4,9-dienos" para un procedimiento de preparación del 3-oxo 11 beta-azido 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno, caracterizadas porque se somete al 3-oxo 11 beta, 17beta-dihidroxi 17alfa-etinil estra-4,9-dieno a la acción del aziduro de sodio, en presencia de

24
2.5.67.

339491

17



ácido perclórico, conduciendo la reacción en cloruro de metileno, a la temperatura ambiente, y se aísla el compuesto buscado.

5 2.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 332.543", solicitada el 21 de Octubre de 1.966, por: "Procedimiento de preparación de 3-oxo 11 beta-R estro-4,9-dienos".

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

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

Madrid,

17 MAY. 1967

P. A.


Alberto de Ezpeleta
Por Poderes

G.D.S.
2.5.67.

339491