

25



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 1 de Diciembre de 1.966, con el Nº. 334.021

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

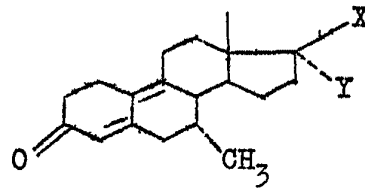
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa,  
establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Fran-  
cia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS 3-OXO 7 ALFA-ME-  
TIL ESTRA-4,9-DIENOS"

El presente invento se refiere a un procedi-  
miento de preparación de derivados 7alfa-metilados del es-  
trano.

Más particularmente, el invento tiene como ob-  
5 jeto un procedimiento de preparación de los 3-oxo 7alfa-me-  
til estra-4,9-dienos de fórmula general I

FIG. LINE:



I

5

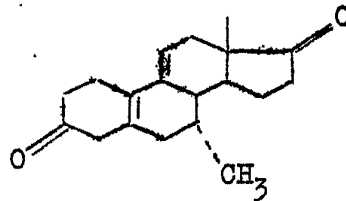
en la que X representa  $OR'$  siendo  $R'$  igual a H o un radical acilo, e Y igual a H o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, o también X e Y representan juntos un oxígeno cetónico.

10

Los compuestos de fórmula general I están dotados de propiedades hormonales apreciables. Poseen especialmente una importante acción anabolizante y androgénica.

15

El procedimiento de preparación de los 3-oxo 7alfa-metil estra-4,9-dienos de fórmula general I, está caracterizado porque se cataliza el 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10),9(11)-dieno de fórmula II

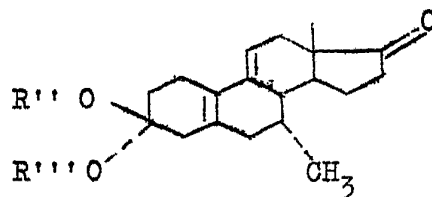


II

20

Para formar un compuesto de fórmula general III

25



III

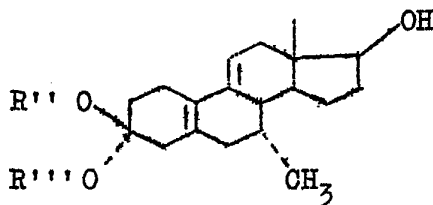
30

en la que  $R''$  y  $R'''$  representan un radical alcohilo infe



rior, al que se trata con un agente de reducción alcalino, se obtiene el derivado 17beta-hidroxilado correspondiente, de fórmula general IV

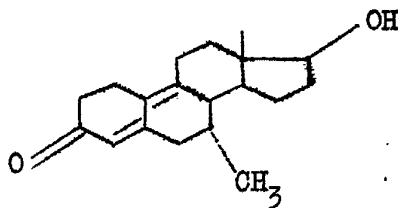
5



IV

10 se descetaliza este último por medio de un ácido fuerte para formar el compuesto 3-oxo 17beta-hidroxilado de fórmula

15



y se convierte a este último, llegado el caso, por medio de un agente de acilación en el ester correspondiente.

20

El ejemplo siguiente ilustra el invento pero sin limitarlo.

EJEMPLO : Preparación del 3-oxo 7alfa-metil 17beta-acetoxi  
estra-4,9-dieno

Etapa A : 3,3-dimetoxi 7alfa-metil 17-oxo estra-5(10),  
9(11)-dieno

25

Se disuelven, trabajando bajo atmósfera de ni-  
trogeno, 0,5 g de 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10),  
9(11)-dieno (descrito en la patente española número  
321.329) en 2,5 cm<sup>3</sup> de metanol, se añaden 0,125 cm<sup>3</sup> de  
30 una solución de ácido clorhídrico 0,07 N en metanol y se



abandona la mezcla de reacción durante 1 hora a la temperatura ambiente.

Se coloca seguidamente en una nevera durante 2 horas, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 525 mg de 3,3-dimetoxi 7alfa-metil 17-oxo  
5 estra-5(10),9(11)-dieno, el cual, después de recristalización en metanol, funde a  $159^{\circ}\text{C}$   $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 271^{\circ}$  ( $c = 0,83\%$  en cloroformo).

Espectro U.V. : Etanol

10

$\lambda$  max. 243 m $\mu$

$\epsilon$  20 050

El producto es incoloro, es insoluble en agua y en los alcalis diluidos acuosos y es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

15

Etapa B: 3,3-dimetoxi 7alfa-metil 17beta-hidroxi estra-5(10),9(11)-dieno

Se ponen en suspensión, bajo nitrógeno, 1,570 g de 3,3-dimetoxi 7alfa-metil 17-oxo estra-5(10),9(11)-dieno, en 24 cm<sup>3</sup> de metanol y 2,4 cm<sup>3</sup> de agua, se agita, se  
20 añaden lentamente, sin pasar de  $30^{\circ}\text{C}$ , 0,8 g de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente, siempre bajo nitrógeno; se añaden 100 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae con cloruro de metileno, se lavan con agua las fases orgánicas, se seca sobre sulfato de sodio y se destila hasta sequedad; se recogen 1,620 g de 3,3-dimetoxi  
25 7alfa-metil 17beta-hidroxi estra-5(10),9(11)-dieno que se utiliza tal como está en la continuación de la síntesis.

Por cuanto se sabe, el producto no está descrito en la bibliografía.

30

Etapa C: 3-oxo 7alfa-metil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno.



Se disuelven 1,60 g de 3,3-dimetoxi 7alfa-metil 17beta-hidroxi estra-5(10),9(11)-dieno, en 32 cm<sup>3</sup> de una solución de 5 cm<sup>3</sup> de ácido perclorico en una cantidad suficiente de ácido acetico para obtener 50 cm<sup>3</sup> de solución, se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente en atmósfera inerte y después se vierte la mezcla de reacción en 320 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio; se extrae con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con una solución de bicarbonato de sodio, y después con agua, se seca y se evapora hasta sequedad; se obtienen 1,560 g de 3-oxo 7alfa-metil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno.

Por cuanto se sabe, el producto no está descrito en la bibliografía.

15 Etapa D: 3-oxo 7alfa-metil 17beta-acetoxi estra-4,9-dieno.

Se disuelven 1,545 g de 3-oxo 7alfa-metil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno en 15,5 cm<sup>3</sup> de piridina y 1,6 cm<sup>3</sup> de anhídrido acetico y se agita durante 1 hora a 60°C. Se vierte la mezcla de reacción en 170 cm<sup>3</sup> de mezcla de agua y hielo, se extrae con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con ácido clorhídrico, y después con agua, se seca y se evapora hasta sequedad; se recogen 1,610 g de producto bruto que se purifica por cromatografía.

Se eluye con una mezcla de benceno-acetato de etilo (9/1) y se recristaliza en eter isopropilico; se obtienen de esta manera 930 mg de 3-oxo 7alfa-metil 17beta-acetoxi estra-4,9-dieno que funde a 130°C.



Análisis :  $C_{21}H_{28}O_3 = 328,43$   
Calculado : C% 76,79 H% 8,59  
Encontrado : C% 77,0 H% 8,7

Espectro U.V.:

5	$\lambda$ max. a 217 $m\mu$	E 1% lcm = 181
	inflexión hacia 230 $m\mu$	E 1% lcm = 163
	inflexión hacia 238 $m\mu$	E 1% lcm = 151
10	$\lambda$ máx. a 304-305 $m\mu$	E 1% lcm = 621

Espectro I.R.:

- Ausencia de OH
- 15 - Presencia de acetato
- Presencia de cetona conjugada

Por cuanto se sabe, el producto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 2 de Diciembre de 1.965, bajo el número PV 40.659, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

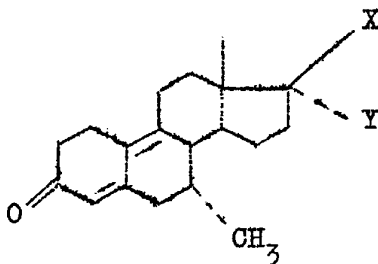
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten

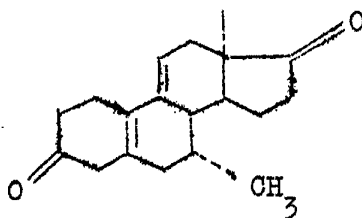


te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

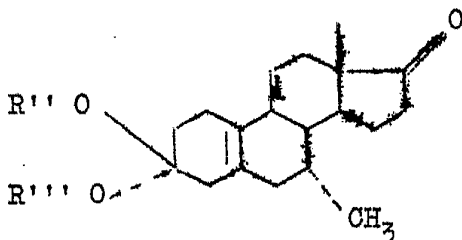
1.- Un procedimiento de preparación de los 3-oxo 7alfa-metil estra-4,9-dienos de fórmula general



5 en la que X representa OR' siendo R' = H o un radical acilo e Y = H o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, o también X e Y representan juntos un oxígeno cetónico, caracterizado porque se cetaliza el 3,17-dioxo 7alfa-metil estra-5(10),9(11)-dieno de fórmula



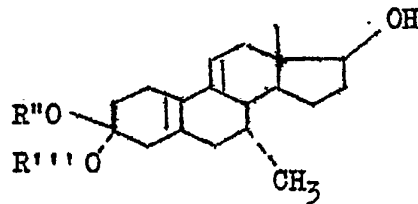
10 para formar un compuesto de fórmula general



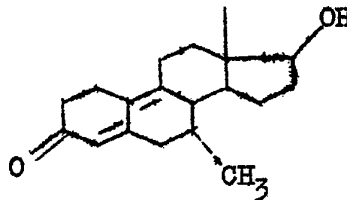
13 en la que R'' y R''' representan un radical alcoholo inferior, al que se trata con un agente de reducción alcalino, se obtiene el derivado 17beta-hidroxilado correspondiente,



de fórmula general



se descetaliza a este último por medio de un ácido fuerte para formar el compuesto 3-oxo 17beta-hidroxilado de fórmula



5 y se convierte a este último, llegado el caso, por medio de un agente de acilación en el ester correspondiente.

2.- Un procedimiento de preparación de los 3-oxo 7 alfa-metil estra-4,9-dienos.

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

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

Madrid,

25 ENE 1964

P. A.

Alberio de Eizalena  
Esp. Patentes