



339186

A61K 00/00

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

CERTIFICADO DE ADICION

formulada el 12 de Abril de 1.967, con el número 339.186

en

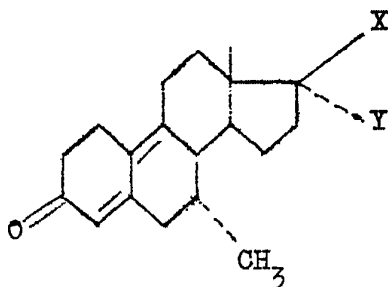
E S P A Ñ A

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. 334.021", solicitada el 1 de Diciembre de 1.966, por: "Un procedimiento de preparación de los 3-oxo 7 alfa-metil estra-4,9-dienos"

En la patente principal número 334.021, se ha descrito un procedimiento de preparación de los 3-oxo 7 alfa-metil estra-4,9-dienos de fórmula general

5



14.4.67.

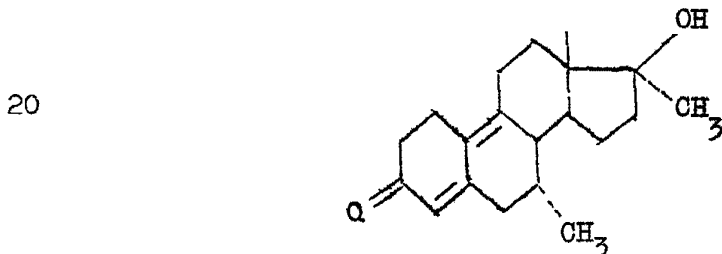


en la que X representa OR', con R' = H o un radical acilo,
 e Y = H o un radical hidrocarbonado saturado o insaturado,
 o también X e Y representan en conjunto un oxígeno cetóni
 co.

5 Dicho procedimiento consiste esencialmente en
 someter a un 3-cetal 7alfa-metil 17-oxo estra-5(10), 9(11)-
 -dieno a la acción de un agente reductor, para obtener el
 3-cetal 7alfa-metil 17beta-hidroxi estra-5(10),9(11)-die-
 no correspondiente, y en descetalizar a éste último por
 10 medio de un ácido fuerte.

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

15 El invento se refiere más particularmente al
 procedimiento de preparación del 3-oxo 7alfa, 17alfa-dime-
 til 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno de fórmula:



y de sus ésteres.

25 Estos productos están dotados de interesantes
 propiedades farmacológicas. Poseen especialmente importan-
 tes acciones anabolizante y andrógena.

30 El procedimiento de preparación del 3-oxo
 7alfa,17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno y de
 sus ésteres, está caracterizado porque se somete a una al
 14.4.67.



5
cohilación reductora al 3,3-dimetoxi 7alfa-metil 17-oxo
estra-5(10),9(11)-dieno, por medio de metil-litio o de
un halogenuro de metil magnesio, para obtener el 3,3-di-
metoxi 7alfa-17alfa-dimetil, 17beta-hidroxi estra-5(10),
9(11)-dieno, se somete a este último a la acción de un
ácido mineral fuerte y se aisla el 3-oxo 7alfa,17alfa-di
metil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno, que se esterifica,
llegado el caso.

10 El ejemplo siguiente ilustra el invento, pero
sin limitarlo.

Ejemplo: Preparación del 3-oxo 7alfa,17alfa-
-dimetil 17beta-hidroxi estra-4,9-
dieno.

15 Etapa A: 3,3-dimetoxi 7alfa,17alfa-dimetil
17beta-hidroxi estra-5(10),9(11)-
dieno.

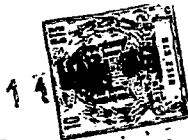
20 A 110 cm³ de una solución de concentración
2,3 M de bromuro de metil magnesio en éter, y enfriada a
las proximidades de 0°C, se añaden, en el espacio de 20
minutos, 1,732 g de 3,3-dimetoxi 7alfa-metil 17-oxo es-
tra-5(10),9(11)-dieno (descrito en la patente española
número 321.329), disueltos en 90 cm³ de benceno anhidro
y se agita la mezcla de reacción a la temperatura ambien
te, durante 20 horas.

25 Seguidamente se vierte en una solución acuosa
saturada de cloruro de amonio helado, se decanta, después
se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado,
se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

30 Se obtienen así 2,045 g de 3,3-dimetoxi 7alfa,
17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-5(10), 9(11)-dieno,

14.4.67.

339186



que se utiliza tal como está para la etapa siguiente de la síntesis.

Espectro U.V. (en etanol) :

λ max. 243 m μ

$\xi = 17\ 400$

5 El producto es insoluble en agua, en los ácidos diluïdos acuosos y en los álcalis diluïdos acuosos, y es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

Etapa B: 3-oxo 7alfa,17alfa-dimetil 17beta-
10 -hidroxi estra-4,9-dieno.

Se disuelven 1,7 g de 3,3-dimetoxi 7alfa, 17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-5(10), 9(11)-dieno bruto, en 17 cm³ de ácido acético, y después se añaden 1,7 cm³ de ácido perclórico al 65%. Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente en atmósfera inerte; seguidamente, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de agua y hielo, se agita durante 15 minutos, se filtra con succión, se lava y se seca bajo vacío. El producto obtenido es cromatografiado sobre gel de sílice eluyendo con mezcla (1-1) de benceno-acetato de etilo, y después es purificado por recristalización en acetona a reflujo. Se recogen 502 mg de 3-oxo 7alfa,17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno, p. de f. = 210^oC $[\alpha]_D^{20} = -330^o$ (c = 0,5%, en cloroformo).

25 El 3-oxo 7alfa, 17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno se presenta bajo forma de prismas incoloros solubles en los alcoholes y cloroformo, poco solubles en éter, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluïdos acuosos, y en benceno.

339186

14.4.67.

Análisis : $C_{20}H_{28}O_2$ = 300,43
Calculado : C% 79,96 H% 9,38
Encontrado : 80,3 9,6



Espectro U.V. (etanol) :

5 λ max. a 219 $m\mu$ E 1% = 191
lcm
inflexión hacia 230-231 $m\mu$ E 1% = 178
lcm
inflexión hacia 238-239 $m\mu$ E 1% = 170
lcm
10 λ max. a 306-307 $m\mu$ E 1% = 667
lcm

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

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 20 de Diciembre de 1.966, bajo el número P.V. 88.156, 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 Certificado de Adición en España, son los siguientes:

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº. 334.021, solicitada el 1 de Diciembre de 1.966, por "Un procedimiento de preparación de los

14.4.67.

339186



3-oxo 7alfa-metil estra-4,9-dienos para un procedimiento de preparación del 3-oxo 7alfa,17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno y de sus ésteres, caracterizadas porque se somete a una alcoholación reductora al 3,3-dimetoxi 7alfa-metil 17-oxo estra-5(10), 9(11)-dieno por medio de metil-litio o de un halogenuro de metil magnesio, para obtener el 3,3-dimetoxi 7alfa,17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-5(10), 9(11)-dieno, se somete a este último a la acción de un ácido mineral fuerte y se aísla el 3-oxo 7alfa, 17alfa-dimetil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno que se esterifica, llegado el caso.

2.- "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 334.021", solicitada el 1-12-66, por: "Un procedimiento de preparación de los 3-oxo 7 alfa-
-metil estra-4,9-dienos".

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

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

Madrid,

19 MAY 1967

P. A.

Alberto de Etxebarria
Abogado

339 186

G.D.S.
14.4.67.