

P.- 21.882

Nº 574/E

273575



12 ENF. 1962

12 ENF. 1962

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

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

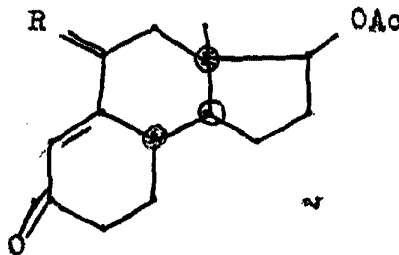
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS

COMPUESTOS TRICICLICOS"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos compuestos tricíclicos.

Los compuestos obtenidos según el procedimiento de la invención responde a la fórmula I:

5



10

I

273575

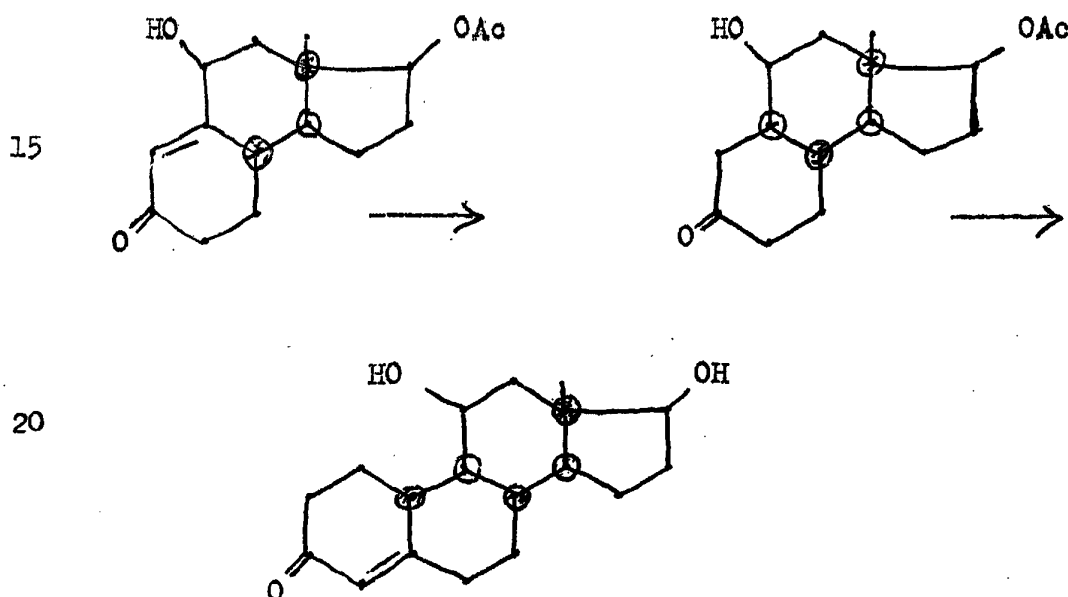
12 EN



en la cual R = O ó H(OH) y Ac represente un radical acilo. Dichos compuestos son especialmente útiles en las síntesis de productos esteroideos y de sus análogos.

Así, pueden ser transformados en 11 β -hidroxi 19-nor testosterona, que tiene, según Patente USP - 2.778.841, una actividad anabolizante, corticoide y estrógena.

Conforme al método indicado por G. J. STORK (Patente USP 2.793.233), se puede realizar la síntesis de la 11 β -hidroxi 19-nor testosterona a partir de los compuestos I, según el esquema siguiente:



El procedimiento de preparación de los compuestos I se encuentra resumido en el esquema adjunto.

Dicho procedimiento está caracterizado esencialmente por que se forma el etileno cetal de un 5-ceto 17 β -aciloxi Δ^9 -des-A-estreno, II, se somete el 5-etilenoacetal 17 β -aciloxi $\Delta^9(11)$ -des-A-estreno obtenido, III, a la acción de un agente de epoxidación, y,



2133 (D)

12 ENE. 1953

después, se abre el puente oxídico del 5-etilenodioxo 9 α , 11 α -epoxi 17 β -aciloxi des-A-estrano, IV, con ayuda de un agente ácido, y se obtiene un 5-ceto 11-hidroxi 17 β -aciloxi Δ^9 -des-A-estrano, I, (R = H(OH)) que se oxida, llegado el caso, a 5,11-diceto 17 β -aciloxi Δ^9 -des-A-estrano, I, (R = O).

La invención se refiere además, de una manera no limitativa, a un modo particular de ejecución del procedimiento anterior, notable por los puntos siguientes:

- a) El agente de epoxidación empleado es el ácido perftálico.
- b) la apertura del puente oxídico es efectuada con ayuda de una mezcla de ácido acético-acetato de etil-agua.
- c) la oxidación del 5-ceto 11-hidroxi 17 β -aciloxi Δ^9 -des-A-estrano es realizada con ayuda del dióxido de manganeso.

La invención se extiende, bien entendido a los dos productos intermedios utilizados en el nuevo procedimiento, a saber:

- el 5-etilenodioxo 17 β -aciloxi $\Delta^{9(11)}$ -des-A-estrano, III, y, especialmente, el derivado 17 β -benzoxi,
- el 5-etilenodioxo 9 α , 11 α -epoxi 17 β -aciloxi des-A-estrano, IV, y, especialmente, el derivado 17 β -benzoxi.

El ejemplo siguiente hará comprender mejor la invención; no presenta ningún carácter limitativo.

Ejemplo: Preparación del 5,11-diceto 17 β -benzo-

273515

12 ENV



xi Δ^9 -res-A-estreno (compuesto I con
Ac = C₆H₅CO y R = O).

Etapa A: Acetalización

5 Se introducen 2,5 g de 5-ceto 17 β -benzoxi Δ^9
-res-A-estreno (compuesto II con Ac = C₆H₅CO), P.F. =
155° C, $\alpha_D^{20} = + 52^\circ$ (c = 1%, en metanol) en la mez-
cla siguiente:

- benceno anhidro 800 cm³
- ácido p-tolueno sulfónico 0,3 g
- 10 -etilén glicol 55 cm³

obteniéndose el compuesto II según L. VELLUZ y colabore-
dores, Comptes Rendus Acad. Sciences, 1960, 250, 1084-
1085.

15 La mezcla de reacción se calienta a ebullición y
bajo nitrógeno durante 6 horas. El agua formada, arras-
trada por el benceno, es eliminada haciendo pasar el con-
densado sobre silicagel anhidro antes de su regreso al
matraz. Se enfría, se añaden 25 g. de bicarbonato de -
sodio, se agita algunos minutos, se filtra y se lavan
20 con benceno las sales minerales. Los extractos, lavados
con agua y secados, son evaporados a vacío, hasta seque-
dad. El aceite obtenido (28,8 g.) se disuelve en 60 cm³
de metanol conteniendo 1 p. 1000 de piridina. El 5-eti-
lenodioxi 17 β -benzoiiloxi $\Delta^9(11)$ -res-A-estreno (com-
25 puesto III, Ac = C₆H₅CO) cristaliza. Después de una no-
che a 20° C, se filtra con succión y se lava con metanol
al 1 p. 1000 de piridina. Rendimiento (21 g) 74%. punto
de fusión = 88° C, $\alpha_D^{20} = + 62,3^\circ$ (c = 1%, en metanol).

Análisis: C₂₃H₂₈O₄ = 368,45
30 Calculado: C% 74,96 H% 7,65
Encontrado: 74,8 7,7

273575 12 EN



Etapas B: Epoxidación

Se introducen 5 g del producto III en 72 cm³ de
 dicloroetano, se añaden 36 cm³ de una solución etérea
 de ácido perftálico al 24%, se agita y, después, se
 5 deja en reposo durante 16 horas a la temperatura am-
 biente. Se vierte en una mezcla de una solución de bi-
 carbonato sódico y de dicloroetano, se lava con agua, se
 seca y se evapora a vacío hasta sequedad. Se recoge en
 20 cm³ de metanol al 2% de piridina a reflujo y, des-
 10 pués, se enfría a 0°. Se obtienen 4,85 g de 5-etileno-
 dioxi 9 α , 11 α -epoxi 17 β -benzoxi-des-A-estrano (com-
 puesto IV, Ac = C₆H₅CO), punto de fusión = 203° C, α / β ²⁰
 = + 28° (c = 0,5%, en cloroformo). Rendimiento 93%.

El producto se presenta en forma de cristales -
 15 blancos, poco solubles en metanol e insolubles en agua.

Análisis: C₂₃H₂₈O₅ = 384,45

Calculado: C% 71,84 H% 7,33

Encontrado: 71,7 7,5

Este compuesto no está descrito en la bibliogra-
 20 fia.

Etapas C: Apertura del epóxido

Se introducen 2,6 g del epóxido IV en la mezcla
 siguiente:

- acetato de etilo 15,6 cm³
- 25 - ácido acético 15,6 cm³
- agua 5,2 cm³

La mezcla de reacción es calentada a reflujo bajo
 nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriamiento, se
 añaden 60 cm³ de acetato de etilo, se lava con una so-
 30 lución de bicarbonato sódico, después con agua, se seca

273515

12 E



turaño con 5 cm³ de éter sulfúrico, se filtra con succión, se seca y después se pone en suspensión en 3.4 cm³ de metanol en ebullición. Después de enfriamiento a 0°, se filtra con succión y se lava con metanol. Se obtienen 1.5 g. de 5-ceto 11 β -hidroxi 17 β -benzoxi Δ^9 - α -estreno (compuesto I, R = $\begin{matrix} \text{OH} \\ \vdots \\ \text{H} \end{matrix}$, Ac = C₆H₅CO), P.F. 190° C. $\alpha_D^{20} = + 63.5$ (c = 1%, en metanol). Espectro U.V.: $\lambda_{\text{máx.}} = 234-235 \text{ m } \mu$ $\epsilon_{1 \text{ cm.}}^{1\%} = 826$

Análisis: C₂₁H₂₄O₄ = 340.4

Calculado: C% 74.09 H% 7.10

Encontrado: 74.1 7.4

Etapa D: Oxidación

Se introducen 0.6 g del alcohol I en 120 cm³ de dicloroetano, se añaden 3 g de bióxido de manganeso y se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. - Se filtra y se lava el bióxido de manganeso y se evapora el filtrado. Se recoge el residuo con metanol y después se enfría.

A reflujo se obtienen 0.48 g de 5,11-aceto 17 β -benzoxi Δ^9 - α -estreno (compuesto I, R = O, Ac = C₆H₅CO), Rendimiento 80%. P.F. 135° C. $\alpha_D^{20} = + 74.2$ (c = 0.9%, en metanol).

Análisis: C₂₁H₂₂O₄ = 338.39

Calculado: C% 74.53 H% 6.55

Encontrado: 74.5 6.4

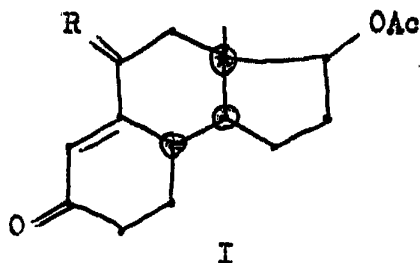
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 13 de Enero de 1.961, bajo el número PV. 849.597 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



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:

1ª. - Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general:

10



15

en la cual R = O ó H(OH) y Ac representa un radical acilo y, especialmente, el radical benzilo, caracterizado por que se forma el etileno cetal de un 5-ceto 17 β -aciloxi Δ^9 -des-A-estreno, se somete el 5-etilenoaciloxi 17 β -aciloxi $\Delta^9(11)$ -des-A-estreno obtenido a la acción de un agente de epoxidación, después se abre el puente oxígeno del 5-etilenoaciloxi 9 α , 11 α -epoxi 17 β -aciloxi des-A-estrano formado con ayuda de un agente ácido, y se obtiene un 5-ceto 11-hidroxi 17 β -aciloxi Δ^9 -des-A-estreno el cual se oxida, llegado el caso, a 5,11-diaceto 17 β -aciloxi Δ^9 -des-A-estreno.

25

2ª. - Un procedimiento de acuerdo con el punto 1ª, caracterizado por los puntos siguientes considerados aisladamente o en combinaciones:

30

a) el agente de epoxidación empleado es el ácido perftálico.

2735 15

12 ENE



b) la apertura del puente oxídico es efectuada con ayuda de una mezcla de ácido acético-acetato de etilo-agua.

5

c) la oxidación del 5-ceto 11-hidroxi 17 β -aciloxi Δ^9 -des-A-estreno es realizada con ayuda del bióxido de manganeso.

3º. - Procedimiento de preparación de nuevos compuestos tricíclicos.

10

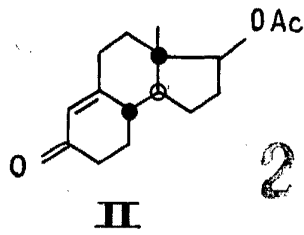
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

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

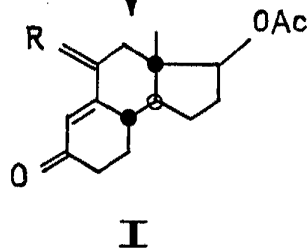
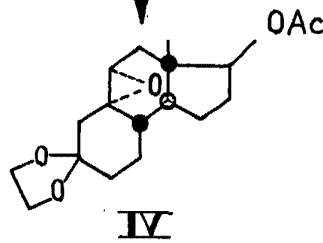
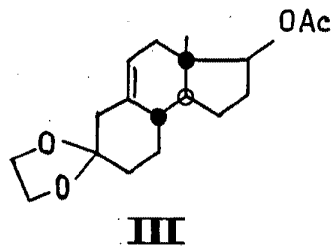
15

Madrid, 12 ENE. 1962

P. A.
Alberto de Elizaburu
Por Poderes



273515



Alberto de Eljauru
Por Poder