

279381



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

1er. CERTIFICADO DE ADICION

e n

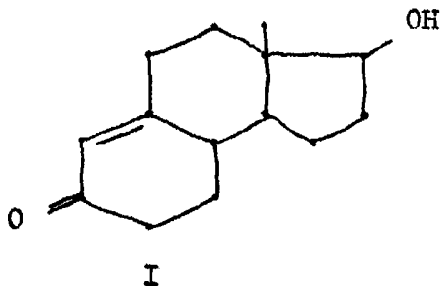
E S P A Ñ A

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" núm. 275.013, solicitada el 28 de Febrero de 1962, por: "Un procedimiento de preparación del estradiol".-

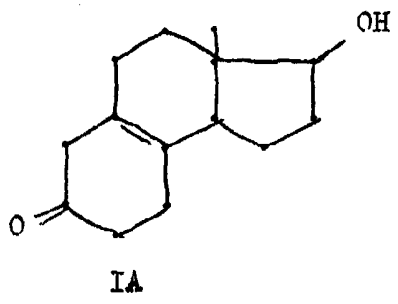
La invención, en cuya realización han participado los Sres. Robert JOLY, Julien WARNANT, Jean JOLLY y Armand GUILLETTE, tiene por objeto un procedimiento de preparación de ciertos 19-nor esteroides, a saber el 3,17-dioxo  $\triangle^{4,9}$ -estradieno y su isómero de núcleo A aromático, la estrona.

El procedimiento de la invención, que es un procedimiento por vía de síntesis total, toma como punto de partida la hidroxí-cetona tricíclica conjugada, de la fórmula I:



10 el acceso a la cual ha sido descrito por L. VELLUZ y colaboradores en 1960, al mismo tiempo que la síntesis total de ciertos 19-nor esteroides, como la 19-nor testosterona y el estradiol (ver Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, t. 250, p. 1084-1085, ibid., p. 1510-1511 y Angewandte Chemie, t. 72, p. 725-730, 1960).

15 En esta síntesis, la elaboración del núcleo A fué efectuada a partir de un isómero no conjugado, de la fórmula IA:



25 y se procedió al bloqueo del hidroxilo en forma de éster benzoico, para protegerlo, por una parte, contra la acción deshidratante de ciertos agentes empleados en las etapas posteriores, como por ejemplo el ácido sulfúrico y, por otra parte, para aprovechar la facilidad que presentan los derivados benzoilados para la cristalización.

30 Pero se sabe que el bloqueo en forma de éster presenta inconvenientes, ya que la saponificación de ciertos esteroides, y especialmente, de los derivados  $\angle^{4.9}$

279381



19-nor puede encontrar dificultades, sobre todo cuando se trata de un éster de un ácido como el ácido benzoico.

El procedimiento de la presente invención ofrece la ventaja de realizar una síntesis por medio de derivados que llevan, desde las primeras etapas, una función ceto-  
5 na en 17 en lugar del hidroxilo, lo cual evita el bloqueo en cuestión.

El empleo, en el nuevo procedimiento, de los derivados 17-cetónicos, ofrece también, evidentemente, las  
10 ventajas bien conocidas en la química de los esteroides, de la presencia de un carbonilo en 17 que permite, por ejemplo, una etinilación directa.

El procedimiento objeto de la invención, cuya serie de reacciones figura en el esquema adjunto, consiste esencialmente en que se somete el 5-oxo 17beta-hidroxi  $\Delta^9$ -des  
15 A-estreno, I, a la acción de un agente oxidante, se transforma el 5,17-dioxo  $\Delta^9$ -des A-estreno resultante, II, con ayuda de una amina secundaria, como la pirrolidina, en la enamina correspondiente, III, se condensa esta última con  
20 el 1,3-dicloro 2-buteno, se somete el producto de condensación, el 3-cloro 5,17-dioxo  $\Delta^{2,9}$  4,5-seco estradieno, IV, a hidrólisis por medio de un ácido, se hace reaccionar el 3,5,17-trioxo  $\Delta^9$  4,5-seco estreno obtenido, V, con  
25 un agente alcalino de ciclación, se obtiene el 3,17-dioxo  $\Delta^{4,9}$ -estradieno, VI, y se isomeriza este último producto, si se desea, para dar la estrona por calentamiento en presencia de un catalizador a base de paladio, o en presencia de un halogenuro de ácido orgánico inferior.

La ejecución del procedimiento de la invención puede todavía estar caracterizada por los puntos siguientes:

279381



- a) el agente oxidante empleado es la mezcla sulfocrómica.
- b) la condensación con el 1,3-dicloro 2-buteno se efectúa en presencia de ioduro de potasio y en medio de dimetil formamida.
- 5 c) la hidrólisis ácida se efectúa con ayuda de una mezcla de ácido sulfúrico-ácido acético.
- d) el agente de ciclación empleado es un alcoholato alcalino, como el teramilato de sodio.
- e) la isomerización se efectúa en presencia de negro paladiado.
- 10 f) la isomerización se efectúa en presencia de cloruro de acetilo y operando en medio anhídrido acético.

La presente invención se refiere, por otra parte, a título de productos industriales nuevos, a los intermedios utilizados en el presente procedimiento, a saber:

15 - el 5,17-dioxo  $\Delta^9$ -des  $\Delta$ -estreno, II. y las enaminas en posición 5 correspondientes de ellas, especialmente, - la pirrolidin-enamina (compuestos de la fórmula III),

- el 3-cloro 5,17-dioxo  $\Delta^{2,9}$  4,5-seco estradieno, IV,

20 - el 3,5,17-trioxo  $\Delta^9$  4,5-seco estreno, V.

El ejemplo siguiente ilustra la invención sin limitarla, sin embargo.

### Preparación

25 Se reduce por el método de BIRCH (J. Chem. Soc. 1944, 430) el 5-metoxi 17beta-hidroxi  $\Delta^{5,7,9}$ -des  $\Delta$ -estratrieno, P.F. 69°C. /  $\alpha_D^{20} = + 18^\circ$  (c = 1%, en metanol, preparado según la patente 259.016 y designado en dicha patente por: "1beta-hidroxi 6-metoxi 9beta-metil 3a,8,9,9a-tetrahidro

30 benz/o/indano".

279381



Se obtiene el 5-metoxi 17beta-hidroxi  $\Delta^{5,8}$ -des A-estradieno. se disuelven 40 g de este producto en una mezcla de 140 cc. de cloruro de metileno y 80 cc. de metanol, se añaden 20 cc. de ácido clorhídrico de 22°Bé, y se calienta a reflujo, agitando, durante diez y ocho horas.

Después de enfriamiento, se vierte en una mezcla de agua y hielo y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico, y con agua, se secan, y después se evaporan hasta sequedad bajo un vacío débil.

El residuo está constituido por el 5-oxo 17beta-hidroxi  $\Delta^9$ -des A-estreno, I; P.F. 109°C.  $n_D^{20} = -29^\circ \pm 3$  (c= 1%, en metanol), que se utiliza sin purificación para la síntesis siguiente.

15

Ejemplo: Preparación del 3,17-dioxo  $\Delta^{4,9}$ -estradieno

Etapa A: 5,17-dioxo  $\Delta^9$ -des A-estreno, II.

Se disuelven 25 g de 5-oxo 17beta-hidroxi  $\Delta^9$ -des A-estreno, I, en 50 cc. de acetona a 40°C, se enfría y se añade, gota a gota, una mezcla sulfocrómica constituida por - - - 33 cc. de ácido sulfúrico 8 N y 11,25 g de ácido crómico. Se introducen, muy lentamente, 150 cc. de agua y se agita a la temperatura ambiente, durante cuarenta y cinco minutos. Cristaliza el 5,17-dioxo  $\Delta^9$ -des A-estreno, II. Se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recogen 17,1 g de un producto que funde a 137°C.  $n_D^{20} = +85,5^\circ \pm 1$  (c = 1%, en metanol).

25

Espectro U.V.:  $\lambda_{max}$  237 m $\mu$ .  $E_{1cm}^{1\%} = 680$ ,  $E = 14\ 850$ .

30

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

379381



Etapa B: 5-pirrolidil 17-oxo  $\Delta^{5(10),9(11)}$ -des A-estradieno, III, (con R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>).

5 Se introducen 15 g. de 5,17-dioxo  $\Delta^9$ -des A-estreno, II, en 75 cc. de metanol, bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 8,1 cc. de pirrolidina y se deja la mezcla reaccionante en reposo a la temperatura ambiente, durante una hora. El 5-pirrolidil 17-oxo  $\Delta^{5(10),9(11)}$ -des A-estradieno, III, con R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, cristaliza muy rápidamente; se  
10 filtra con succión, se lava con metanol y se seca, para obtener 17,65 g de producto, de P.F. 143°C.  $d_{20}^{20} = 1,424 \pm 5$  (c = 0,5%, en dioxano).

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

15 Etapa C: 3-cloro 5,17-dioxo  $\Delta^{2,9}$  4,5-seco estradieno, IV.

Se introduce 1 g. de 5-pirrolidil 17-oxo  $\Delta^{5(10),9(11)}$ -des A-estradieno, III, con R + R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, en 5,2 cc. de una solución de yoduro de potasio en dimetilformamida, con un contenido de aproximadamente 12%, bajo atmósfera de nitrógeno, y enfriada a 0°C. Se añaden, gota a gota, 2,7  
20 cc. de una solución de 1,3-dicloro 2-buteno al 30% en dimetilformamida. La mezcla de reacción, enfriada con un baño de hielo, se deja en reposo durante hora y media; se añaden, seguidamente, 1,6 cc. de agua, y se destila la mezcla agua-dimetilformamida-diclorobuteno, añadiendo sucesivamente agua, durante dos horas. El residuo se vierte en agua y se extrae con éter isopropílico. La solución etérea se trata con  
25 negro animal, se filtra, se seca y se evapora hasta sequ-

3381



dad bajo vacio.

Se obtienen 1,133 g de 3-cloro 5,17-dioxo  $\Delta^{2,9}$  4,5-seco estradieno, IV, conteniendo un 11% de cloro (siendo el valor teórico de 11,56%), y se emplea tal cual para la continuación de la síntesis.

5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa D: 3,5,17-trioxo  $\Delta^9$  4,5-seco estreno, V.

10

Se introduce 1 g de 3-cloro 5,17-dioxo  $\Delta^{2,9}$  4,5-seco estradieno, IV, en solución acética, en 5 cc. de ácido sulfúrico, enfriado hasta -20°C. La mezcla de reacción se deja en reposo durante diez minutos a la temperatura ambiente, se vierte después en agua saturada de bicarbonato sódico, y se extrae con cloruro de metileho. Se lavan con agua los extractos, se secan y se evaporan hasta sequedad bajo vacio. El residuo cristaliza en éter isopropílico, obteniéndose 604 mg de 3,5,17-trioxo  $\Delta^9$  4,5-seco estreno, V, de punto de fusión 82°C.  $[\alpha]_D^{20} = + 37^\circ \pm 0,5$  (c = 1%, en metanol).

15

20

Análisis:  $C_{18}H_{24}O_3 = 288,37$

Calculado: C% 74,97 H% 8,38

Encontrado: 74,8 8,3

Espectro U.V.:  $\lambda_{max} = 248 m\mu$   $E_{1cm}^{1\%} = 496$ .  $\epsilon = 14 300$ .

25

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa E: 3,17-dioxo  $\Delta^{4,9}$ -estradieno, VI.

Se disuelven 0,400 g. de 3,5,17-trioxo  $\Delta^9$  4,5-seco estreno, V, en 16 cc. de tolueno bajo atmósfera de nitrógeno, se enfria hasta 0°C, y se añaden 0,7 cc. de una so-

30

20



lución de ter-amilato sódico en 4 cc. de tolueno.

La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura de 0 a 2°C durante una hora y treinta minutos, y después, treinta minutos a 20-22°C. Seguidamente, se añade ácido acético hasta obtener un pH 6-7. se lava con agua, se seca y después se evapora hasta sequedad bajo vacío.

El residuo de 420 mg se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, y la elución con cloruro de metileno al 0,5-0,7% de acetona, proporciona, con un rendimiento del 55%, el 3,17-dioxo  $\Delta^{4,9}$ -estradieno, VI, de P.F. 141°.  $[\alpha]_D^{20} = -198^\circ \pm 1$  (c = 0,5%, en metanol).

Espectro U.V.

$\lambda$  inflexión hacia 235 m $\mu$   $E_{1cm}^{1\%} = 172$   
 $\lambda$  max. a 301 m $\mu$   $E_{1cm}^{1\%} = 686, \quad = 20\ 000$

Etapa F: estrona

Se introducen 0,5 g de 3,17-dioxo  $\Delta^{4,9}$ -estradieno, VI, en 50 cc. de etanol, se añaden 0,5 g de negro paladado al 15% de paladio, habiéndose preparado el catalizador a un pH 9, por acción de hidróxido de sodio sobre cloruro de paladio en presencia de carbón activo. Se lleva a reflujo en etanol bajo atmósfera de nitrógeno, y se mantiene el calentamiento durante cuatro horas. El catalizador se filtra por succión y se evapora la solución hasta sequedad bajo vacío. El residuo se recrystaliza en alcohol, proporcionando 0,34 g de estrona, VII, de P.F. 260°C.  $[\alpha]_D^{20} = \pm 162^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1%, en dioxano).

La isomerización del compuesto VI puede ser efectuada, todavía, según el procedimiento siguiente. Se introdu-

273381



20

cen 0,5 gramos de 3,17-dioxo  $\Delta^{4,9}$ -estradieno en una mezcla de 10 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético y 2,5 cm<sup>3</sup> de cloruro de acetilo colocada bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, durante 4 horas y media, y después se evapora hasta sequedad bajo vacío. El acetato de estrona bruto obtenido se utiliza directamente para la fase de saponificación. Se disuelve en 2,5 cm<sup>3</sup> de metanol la totalidad del acetato de estrona bruto obtenido se agita algunos minutos bajo nitrógeno y, después, se añaden 0,25 cm<sup>3</sup> de una solución de sosa concentrada. Se continúa agitando bajo nitrógeno durante 45 minutos. Seguidamente, se lleva el pH a 6 por adición de ácido acético, se introduce después una mezcla de agua (1/3) y hielo (2/3), se filtra con succión, se lava con agua y se seca bajo vacío. El residuo se cristaliza en etanol, proporcionando 0,35 gramos de estrona pura, VII, punto de fusión 260°C,  $n_D^{20} = 1,62 \pm 1\%$ , (c = 1%, en dioxano).

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 21 de julio de 1961, bajo el número PV. 868571, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

25

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de ler. Certificado de Patente de Adición en España, son los siguientes:

30

1º. - Mejoras introducidas en el objeto de la Patente



principal número 275.013, o sea en un procedimiento de  
preparación de 19-nor esteroides, caracterizadas porque  
se somete el 5-oxo 17beta-hidroxi  $\Delta^9$ -des  $\Delta$ -estreno a la  
acción de un agente oxidante, se transforma el 5,17-dioxo  
5  $\Delta^9$ -des  $\Delta$ -estreno resultante en la enamina correspondien-  
te, con la ayuda de una amina secundaria, como la pirroli-  
dina, se condensa dicha enamina con el 1,3-dicloro 2-bute-  
no, se somete el producto de condensación, el 3-cloro 5,17-  
dioxo  $\Delta^{2,9}$  4,5-seco estradieno a hidrólisis por medio de  
10 un ácido, se hace reaccionar el 3,5,17-trioxo  $\Delta^9$  4,5-seco  
estreno obtenido, con un agente alcalino de ciclación, se  
obtiene el 3,17-dioxo  $\Delta^{4,9}$  estradieno, y se isomeriza este  
último producto, si se desea, para dar la estrona por ca-  
lentamiento en presencia de un catalizador a base de pala-  
15 dio, o en presencia de un halogenuro de ácido orgánico in-  
ferior.

2º. - Mejoras de acuerdo con el punto 1, caracteri-  
zadas porque el agente oxidante empleado es la mezcla sul-  
focrómica.

20 3º. - Mejoras de acuerdo con los puntos 1 y/o 2, ca-  
racterizadas porque la condensación con el 1,3-dicloro  
2-butenos se efectúa en presencia de ioduro de potasio y en  
medio de dimetilformamida.

25 4º. - Mejoras de acuerdo con uno o más de los puntos  
1 a 3, caracterizadas porque la hidrólisis ácida se efec-  
túa con ayuda de una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acé-  
tico.

30 5º. - Mejoras de acuerdo con uno o más de los puntos  
anteriores, caracterizadas porque el agente de ciclación  
empleado es un alcoholato alcalino, como el ter-amilato

279381



sódico.

6ª. - Mejoras de acuerdo con uno o más de los puntos anteriores, caracterizadas porque la isomerización se efectúa en presencia de negro paladiado.

5 7ª. - Mejoras de acuerdo con uno o más de los puntos anteriores, caracterizadas porque la isomerización se efectúa en presencia de cloruro de acetilo y operando en medio anhídrido acético.

10 8ª. - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal núm. 275.013.

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.

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

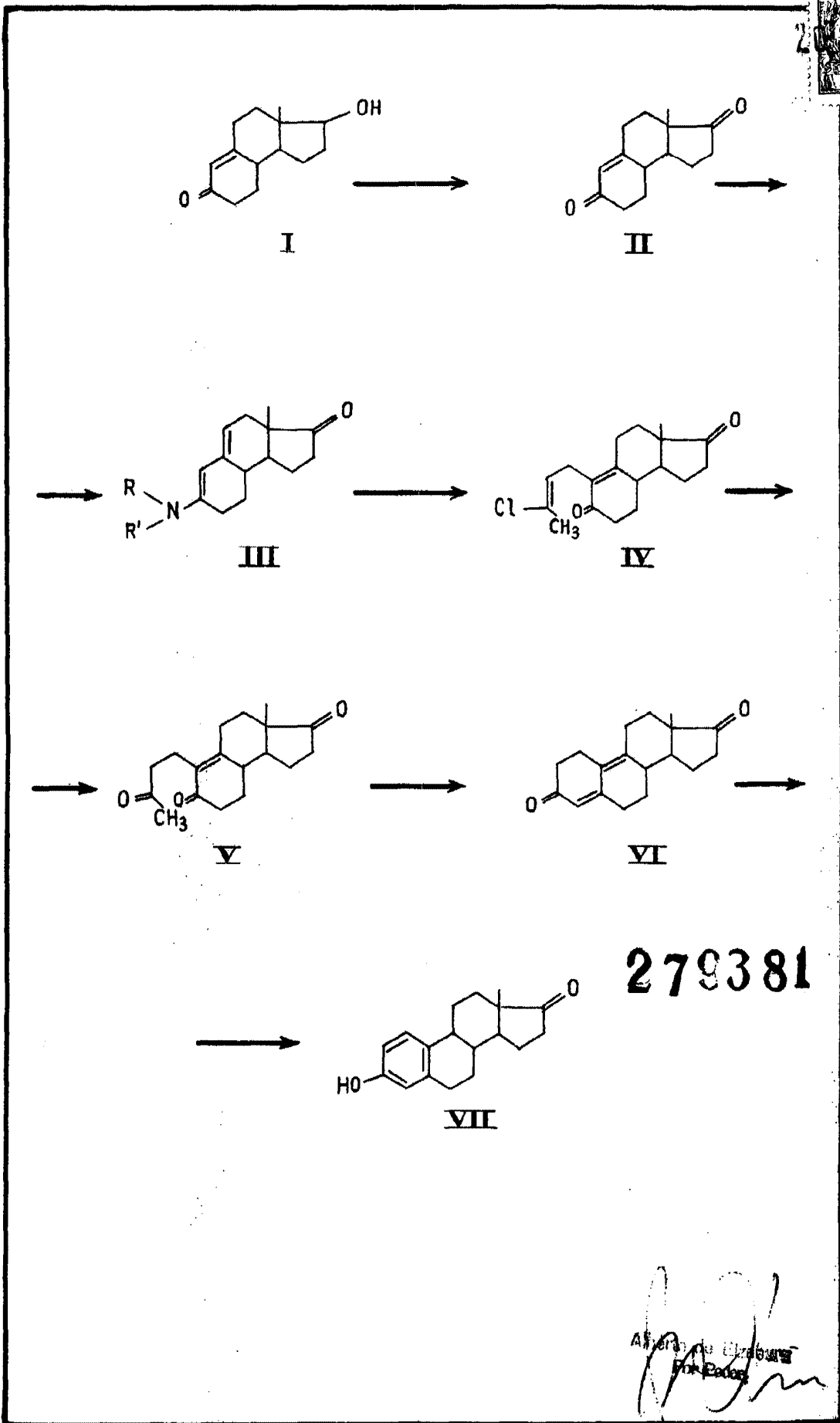
Madrid, 20 JUL 1962

P.A.

Alberto de Elzaburu

For Foder

279381



279381

Attesté par le Directeur  
Pharmacie