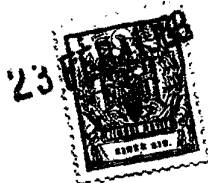


23 FEB. 1963

285390.

P - 24.030

710 E



285390

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 3-OXO 17BETA-HIDROXI 10 BETA-ALIL DELTA 4,9(11)-ESTRADIENO"

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de 10beta-alil-esteroides y los productos obtenidos por este procedimiento.

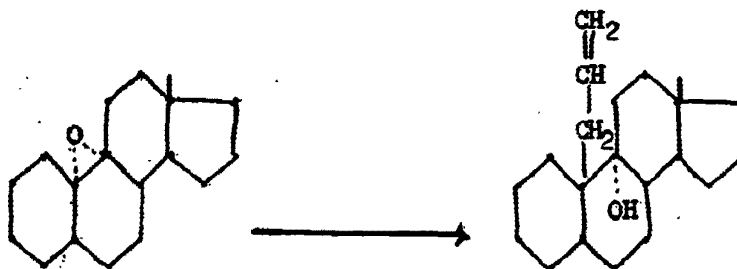
5 La presente invención tiene por objeto, más particularmente, un nuevo procedimiento de preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi 10 beta-alil delta 4,9(11)-estradieno y de sus esteres de ácidos orgánicos carboxílicos que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, compuestos descritos en la patente española número 264.237 del 26 de enero de 1.961.



Como se desprende de esta patente española número 264.237 del 26 de enero de 1961, dichos compuestos son intermedarios útiles en la síntesis de esteroides.

El procedimiento según la patente española número 264.237 del 26 de enero de 1961, consistía en cetalizar 17beta-aciloxi 3,5-diceto 4,5-seco delta<sup>9</sup>-estrenos en posición 3, someter los productos cetalizados a la alcoholación en posición 10, transformar por hidrólisis los 3-monoacetales de 17beta-aciloxi 3,5-diceto 10beta-alcohol 4,5-seco delta<sup>9(11)</sup>-estrenos formados a 17beta-aciloxi 3,5-diceto 10beta-alcohol 4,5-seco delta<sup>9(11)</sup>-estrenos, y ciclar estos últimos, por acción de una base alcalina, al 3-oxo 17beta-hidroxi 10beta-alcohol delta<sup>4,9(11)</sup>-estredieno correspondiente,

Se ha encontrado ahora que se puede introducir con buenos rendimientos el radical alilo en posición 10 beta de un esteroide, por reacción de un halogenuro de alilmagnesio sobre el derivado delta<sup>4</sup>-9alfa, 10alfa-epoxi correspondiente, según el esquema parcial siguiente



Este hecho es tanto más interesante cuanto que el magnesiano de un radical saturado, por ejemplo el ioduro de metilmagnesio, provoca en las mismas condiciones un

23 FE



ataque del doble enlace en posición 4,5 y conduce al derivado 4-metilado.

Se ha encontrado, además, que es posible deshidratar un derivado  $\delta^4$  3-ceto 9alfa-hidroxi 10 beta-alílico en un compuesto 9,11-dehidro correspondiente, a pesar de la  
5 . . . . .  
tendencia a la retroaldolización que caracteriza a este género de productos (véase especialmente C.G.BERGSTROM y R.M. DODSON, Chem. and Ind., 1961, página 1530).

El procedimiento objeto de la invención y cuya serie  
10 de reacciones resume el esquema adjunto, consiste esencialmente en que se hace reaccionar un halogenuro de alimagnesio sobre el 3beta, 17beta-dihidroxi 9alfa, 10alfa-epoxi  $\delta^4$ -estreno o un éster de un ácido orgánico carboxílico inferior de éste, II, se somete el 3beta, 9alfa, 17beta-  
15 trihidroxi 10beta-alil  $\delta^4$ -estreno resultante, III, a la acción de un agente oxidante, se obtiene el 3,17-dioxo 9-alfa-hidroxi 10beta alil  $\delta^4$ -estreno, IV, el cual, por acción de un agente deshidratante, proporciona el 3,17-dioxo 10beta-alil  $\delta^4$ ,9(11)-estradieno, V, que se reduce, después de  
20 haber protegido previamente la cetona en 3 en forma de un éter de enol o en forma de anamina, al derivado 17beta-hidroxilado correspondiente, se libera después la cetona en 3 y se obtiene el 3-oxo 17beta-hidroxi 10beta-alil  $\delta^4$ ,9(11) estradieno, I, con  $R' = H$ , que se transforma, llegado el caso, en el éster deseado del compuesto I, donde R' representa el resto de un ácido orgánico carboxílico que tiene de  
25 1 a 18 átomos de carbono.

Los restos de ácidos que pueden ser considerados son los de los ácidos carboxílicos alifáticos o cicloalifáticos saturados o no saturados, o los de ácidos carboxíli-  
30

23 FEB.



cos aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico, valerianico, isovalerianico, trimetilacético, caproico, beta-trimetilpropiónico, enántico, caprílico, pelargínico, cáprico, undecílico, undecilénico, laurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, ciclopentil-ciclopropil-, ciclobutil- y ciclohexilcarbónico, el ácido ciclopropilmetilcarbónico, ciclobutilmetilcarbónico, ciclopentiletilcarbónico, ciclohexiletilcarbónico, ácidos ciclopentil-, ciclohexil- o fenilacético o propiónico, ácido benzoico, ácidos fenoxialcanicos, como los ácidos fenoxiacético, p-clorofenoxiacético, 2,4-diclorofenoxiacético, 4-ter-butil fenoxiacético, 3-fenoxipropiónico, 4-fenoxibutírico, ácidos furano 2-carboxílico, 5-ter-butilfurano 2-carboxílico, 5-bromo furano 2-carboxílico, ácidos nicotínicos, ácidos beta-cetocarboxílicos, por ejemplo ácidos acetilacético, propionilacético, butirilacético, aminoácidos como ácido dietilaminoacético, ácido aspártico.

En sus modos de ejecución, el presente procedimiento puede ser caracterizado especialmente por los puntos siguientes:

- a) como halogenuro de alilmagnesio se emplea el bromuro
- b) el agente oxidante empleado para transformar el triol III en 3,17-dioxo 10 beta-alil 9alfa-hidroxi delta<sup>4</sup>-estreno, es la mezcla sulfocrómica,
- c) para deshidratar el hidroxilo en 9alfa, se emplea el cloruro de zinc
- d) se protege la función cetona en 3 del 3,17-dioxo 10 beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno, V, por preparación de su enamina, el 3-pirrolidil 17-oxo 10beta-alil delta<sup>3,5,9(11)</sup>-

285390



estratrieno,

e) se reduce la cetona en 17 del 3-pirrolidil 17-oxo 10beta-alil delta<sup>3,5,9(11)</sup>-estratrieno con ayuda de un hidruro mixto, tal como hidruro de aluminio y litio.

f) se libera la cetona en 3 por hidrólisis de la enamina en medio hidrometanólico ácido.

El ejemplo siguiente ilustra la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo: Preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno (I con R' = H)

Etapas A: 3beta, 9alfa, 17beta-trihidroxi 10beta-alil delta<sup>4</sup>-estreno (III)

Se disuelven 2,7 gramos de 3beta-hidroxi 9alfa, 10alfa-epoxi 17beta benzoiloxi delta<sup>4</sup>-estreno (II, R = CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), preparado según el método descrito en la patente francesa número 1.282.638, en 27 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano.

Se añaden a la solución del compuesto II, R=COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, y enfriando ligeramente, 350 cm<sup>3</sup> de solución etérea de bromuro de alil-magnesio obtenido a partir de 20 gramos de magnesio y 40 gramos de bromuro de alilo.

Se agita la mezcla de reacción durante un cuarto de hora, y se añaden después 400 cm<sup>3</sup> de benceno. Se calienta suavemente de manera que se expulsa el éter, y se mantiene seguidamente una hora a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno.

Se enfría en baño de hielo y se añaden 300 cm<sup>3</sup> de solución acuosa de cloruro amónico.

Se extrae con éter etílico, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad bajo vacío.

Se obtienen 4,6 gramos de producto bruto.

23 FEB



Se recoge el producto bruto en cloruro de metileno y se le hace pasar por una columna de 135 gramos de gel de silicato magnésico (comercializado con el nombre de Florisil). Se eluye con una solución al 20% de acetona en cloruro de metileno, y se obtienen 2,09 gramos de producto que se disuelven en 4 cm<sup>3</sup> de acetona. Se añaden 4 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico hirviente, y se deja una noche a 0°C.

Se filtra con succión, se lava con la mezcla acetona-éter isopropílico (1:1), se seca y se evapora a sequedad bajo vacío:

Se obtienen 1,10 gramos de 3beta,9alfa, 17beta-trihidroxi 10beta-alil delta<sup>4</sup>-estreno (III), P.F. = 180°C,  $n_D^{20} = 1,495,2$  (c=0,57% en metanol). Rendimiento: 49%.

El producto no está descrito en la bibliografía.

Se presenta en forma de agujas blancas, solubles en alcohol, acetona y acetato de etilo, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos.

Análisis: C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> = 332,47

Calculado: C% 75,85 H% 9,70

Encontrado: 75,9 9,6

Etapa B: 3,17-dioxo 9alfa-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4</sup>-estreno (IV)

Se disuelven 0,440 g de 3beta, 9alfa, 17beta-trihidroxi 10beta-alil delta<sup>4</sup>-estreno (III) en 40 cm<sup>3</sup> de acetona, y se introducen, manteniendo la temperatura interior entre 0 y + 5°C, 2,4 cm<sup>3</sup> de solución sulfocrómica preparada con:

- Acido crómico ..... 0,416 g.
- Acido sulfúrico puro ..... 0,4 cm<sup>3</sup>
- Agua destilada ..... 4 cm<sup>3</sup>

285390

23 FEB.



Seguidamente, se deja a la temperatura ambiente durante tres horas, agitando. Se recoge en agua y se extrae con cloruro de metileno. Se lava con bicarbonato sódico, después con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad bajo vacío.

Se obtienen 0,424 gramos de producto bruto que se disuelven en 4 cm<sup>3</sup> de metanol. Se concentra hasta 2 cm<sup>3</sup> bajo atmósfera de nitrógeno, y se deja una noche a 0°C.

Se filtra con succión, se lava con metanol y se evapora a sequedad bajo vacío. Se obtienen 0,354 gramos de 3,17-dioxo 9alfa-hidroxi 10beta-alil-delta<sup>4</sup>-estreno, IV, P.F. 2002, /alfa/<sub>D</sub> = + 135,52 (c = 0,5%, en metanol). Rendimiento 81,5%.

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Se presenta en forma de prismas blancos solubles en acetona y cloroformo, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos y éter isopropílico.

Análisis: C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> = 328,43

Calculado: C% 76,79 H% 8,59

Encontrado: 76,8 8,4

Estepa C: 3,17-dioxo 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno, V.

Se disuelven 0,300 gramos de 3,17-dioxo 9alfa-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4</sup>-estreno, IV, en 35 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro y se añaden 1,2 gramos de cloruro de zinc puro. Se calienta a reflujo durante dos horas, agitando y bajo atmósfera de nitrógeno.

Se enfría hasta la temperatura ambiente y, después, se recoge con agua hasta disolución del cloruro de zinc.

Se decanta y se extrae con cloruro de metileno. Se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora



a sequedad bajo vacío.

Se obtiene 0,290 gramos de producto bruto que se recogen en 3 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y se hacen pasar por una columna que contiene 30 g. de gel de silicato de magnesio (comercializado bajo el nombre de florasil).

Se eluye con una solución al 1% de acetona en cloruro de metileno. Se evapora a sequedad bajo vacío y se obtienen 0,25 gramos de producto que se disuelven en 1 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico a ebullición.

Se deja una noche a 0°C, se filtra con succión, se lava con éter isopropílico y se evapora a sequedad bajo vacío.

Se obtienen, con un rendimiento de 78%, 0,220 gramos de 3,17-dioxo 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno (V).

R.F. =  $120-121^{\circ}\text{C} / d / \frac{20}{D} = + 216^{\circ}$  (c = 0,3% en etanol).

El producto se presenta en forma de cristales prismáticos blancos solubles en alcohol, benceno y cloroformo, ligeramente solubles en éter isopropílico, insolubles en agua, ácidos y álcalis diluidos acuosos.

Etapa D: 3-oxo 17beta-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno (I con R' = H).

Se calientan durante 15 minutos a 85°, 0,2 g de 3,17-dioxo 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno y 0,6 cm<sup>3</sup> de pirrolidina en atmósfera de nitrógeno. Se enfría hasta + 5°C, + 10°C, y se añaden 3 cm<sup>3</sup> de metanol. Al cabo de treinta minutos a + 5°C, se filtra con succión y se lava con metanol. Se obtiene el 17-oxo 3-pirrolidil 10beta-alil delta<sup>3,5,9(11)</sup>-estratrieno.

Se calientan a reflujo durante una hora 0,100 gramos de 17-oxo 3-pirrolidil 10beta-alil delta<sup>3,5,9(11)</sup>-estra-

23 FEB



trieno en 5 cm<sup>3</sup> de éter etílico seco, sin peróxidos, con 0,100 gramos de hidruro de aluminio y litio.

Se enfría, se diluye con agua helada, se extrae con éter etílico, se filtra la alúmina sobre "clarcel", se lava hasta neutralidad y se destila hasta sequedad.

El 17beta-hidroxi 3-pirrolidil 10beta-alil delta<sup>3,5,9</sup>(11)-estratrieno se hidroliza poniéndolo a reflujo durante 4 horas bajo nitrógeno en:

- Metanol ..... 2 cm<sup>3</sup>
- Acido acético ..... 0,2 cm<sup>3</sup>
- Agua ..... 0,3 cm<sup>3</sup>
- Acetato sódico ..... 0,3 g.

Se expulsa el metanol bajo vacío, se diluye con agua, se extrae y se destila hasta sequedad.

Se obtiene el 3-oxo 17beta-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno (I con R<sup>1</sup> = H), P.F. = 128-130°C,  $[\alpha]_D^{20} = + 105^{\circ}$  (c = 0,5%, en etanol).

Es soluble en etanol, acetona, benceno y cloroformo, poco soluble en éter e insoluble en agua.

Por esterificación del 3-oxo 17beta-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno por medio de un derivado funcional de uno de los ácidos enumerados más arriba a título puramente ilustrativo, tal como el cloruro de uno de estos ácidos, en presencia de una base como la piridina, se obtienen los esteres correspondientes en 17 del compuesto I.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 24 de Febrero de 1962, bajo el Número PV 889.098, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

285390

23 F



## N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5°

19. - Un procedimiento de preparación del 3-oxo 17beta-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno y de sus esteres de ácidos orgánicos carboxílicos que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, caracterizado por que se hace reaccionar un halogenuro de alilmagnesio sobre el 3beta, 17beta-dihidroxi 9alfa, 10alfa-epoxi delta<sup>4</sup>-estreno, o un éster de un ácido orgánico carboxílico inferior de éste, se somete el 3beta, 9alfa, 17beta-trihidroxi 10beta-alil delta<sup>4</sup>-estreno resultante a la acción de un agente oxidante, se obtiene el 3, 17-dioxo 9alfa-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4</sup>-estreno, que por acción de un agente deshidratante proporciona el 3, 17-dioxo 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno, que se reduce después de haber protegido previamente la cetona en 3 en forma de un éter de enol o en forma de enamina, al derivado 17beta-hidroxilado correspondiente, se libera después la cetona en 3 y se obtiene el 3-oxo 17beta-hidroxi 10beta-alil delta<sup>4,9(11)</sup>-estradieno, que se transforma llegado el caso en un éster correspondiente de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono.

10

15

20

25

20. - Procedimiento de preparación del 3beta, 9alfa, 17beta-trihidroxi 10beta-alil delta<sup>4</sup>-estreno, caracterizado por que se hace reaccionar un halogenuro de alilmagnesio sobre el 3beta, 17beta-dihidroxi 9alfa, 10alfa-epoxi delta<sup>4</sup>-estreno o un éster de un ácido orgánico carboxílico inferior de ésta.

30

23 FE



3a. - Procedimiento según los puntos 1 ó 2, caracterizado por que como halogenuro de alilmagnesio se emplea el bromuro.

4a. - Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que se emplea como agente oxidante la mezcla sulfocrómica.

5a. - Procedimiento de preparación del 3, 17-dioxo 10  $\beta$ -alil  $\delta^{4,9(11)}$ -estradieno, caracterizado por que se somete el 3, 17-dioxo 9alfa-hidroxi  $\beta$ -alil  $\delta^{4,9(11)}$ -estradieno a la acción de un deshidratante.

6a. - Procedimiento según los puntos 1 ó 5, caracterizado por que se emplea el cloruro de zinc para deshidratar el 3, 17-dioxo 9alfa-hidroxi  $\beta$ -alil  $\delta^{4,9(11)}$ -estradieno.

7a. - Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que se protege la función cetona en 3 del 3, 17-dioxo  $\beta$ -alil  $\delta^{4,9(11)}$ -estradieno haciendo reaccionar la pirrolidina sobre este último para formar el 3-pirrolidil 17-oxo  $\beta$ -alil  $\delta^{3,5,9(11)}$ -estratrieno.

8a. - Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que se reduce la cetona en 17 del 3-pirrolidil 17-oxo  $\beta$ -alil  $\delta^{3,5,9(11)}$ -estratrieno con ayuda de un hidruro mixto, tal como hidruro de aluminio y litio.

9a. - Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que se libera la cetona en 3 por hidrólisis ácida de la enamina.

10a. - Un procedimiento de preparación del 3-oxo 17 $\beta$ -hidroxi  $\beta$ -alil  $\delta^{4,9(11)}$ -estradieno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

23 FEB



cede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

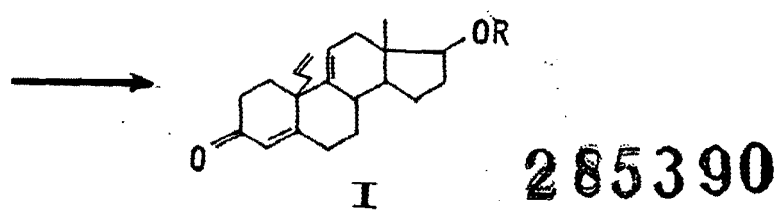
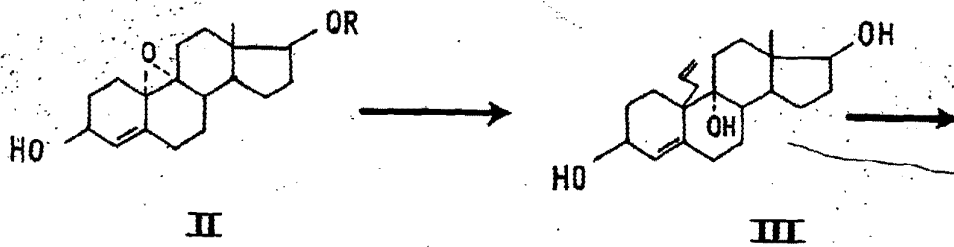
Madrid, 23 FEB. 1963

P. A.

Alberto de Elizaga  
C. de C. de

285390

DG/.



285390

*Handwritten signature*