

24 ABR. 1963

725 E

287334



MEMORIA DESCRIPTIVA

287334

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

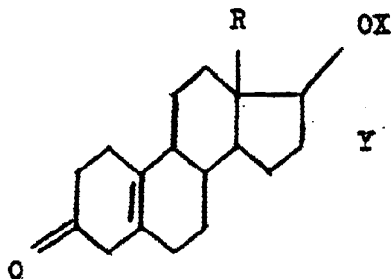
ESPAÑA

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS ESTEROIDES 5(10)-DESHIDRO"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los esteroides con doble enlace en posición 5(10) y, especialmente, de la fórmula general II:



5

10

II



en la cual R representa hidrógeno o un radical alcohilo inferior y, especialmente, un metilo, etilo o propilo, X hidrógeno o un radical orgánico acilo inferior que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, e Y hidrógeno o un radical hidrocarbonado que contiene 1 ó a átomos de carbono y, es
 5 pecialmente, un metilo, un etilo o un etinilo, pudiendo estar estos radicales hidrocarbonados substituídos o no substituídos.

Los restos de ácidos orgánicos carboxílicos inferiores que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, son los de
 10 los ácidos carboxílicos alifáticos o cicloalifáticos saturados o no saturados, o los de ácidos carboxílicos aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico, valeriánico, isovaleriano,
 15 trimetilacético, caproico, beta-trimetilpropiónico, enántico, caprílico, pelargínico, cáprico, undecilíco, undecilénico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, ciclopentil-ciclopropil-, ciclobutil- y ciclohexilcarbónico, ácido ciclopropilmetilcarbónico, ciclobutilmetilcarbónico, ciclopentiletilcarbónico, ciclohexiletilcarbónico, ácidos ciclopentil-, ciclohexil- ó fenilacético o propiónico, ácido benzoico, ácidos fenoxialcanoicos, como ácidos fenoxiacético, p-clorofenoxiacético, 2,4-diclorofenoxiacético, 4-ter-butil fenoxiacético, 3-fenoxipropiónico,
 20 4-fenoxibutírico, ácidos furano 2-carboxílico, 5-ter-butilfureno 2-carboxílico, 5-bromo furano 2-carboxílico, ácidos nicotínicos, ácidos beta-cetocarboxílicos, por ejemplo ácidos acetilacético, propiónilacetico, butirilacético, amino ácidos como el ácido dietilaminoacético, ácido aspártico.
 25
 30

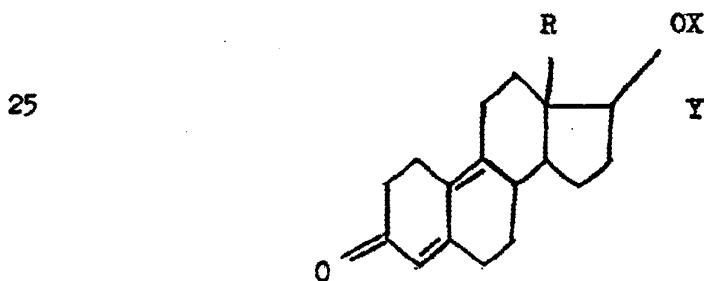
287334



Se sabe que para llegar a ciertos compuestos este-
roides de la clase mencionada arriba, como por ejemplo al
17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 19-nor delta⁵⁽¹⁰⁾-an-
drosteno, llamado también "noréthynodrel", era necesario,
5 hasta ahora, reducir el núcleo A de un éter-3 del estro-
diol a éter de enol a oxidar después el alcohol en 17 a ce-
tona, para proceder solamente entonces a la etinilación
en 17 y a la isomerización del éter de enol 3 en derivado
delta⁵⁽¹⁰⁾-cetónico (véanse especialmente las patentes
10 americanas números 2.655.518 y 2.725.389).

Se ha descubierto ahora, y el procedimiento obje-
to de la invención está basado en este descubrimiento
inesperado, que ciertos productos intermediarios de estruc-
tura diénica delta^{4,9}, obtenidos en el curso de la sínte-
15 sis total de los esteroides, según L. VELLUZ y colaborado-
res (véase por ejemplo Angewandte Chemie, nº 19/20, 1960,
páginas 725 a 730 y Tetrahedron Letters nº 3, páginas 127
a 130, 1961) que preceden a la elaboración del núcleo ar-
mático A, convienen especialmente bien para la obtención
20 directa de una estructura delta⁵⁽¹⁰⁾ 3-cetónica.

Según el procedimiento de la invención, se someten
los compuestos diénicos delta^{4,9} de la fórmula general I:



I

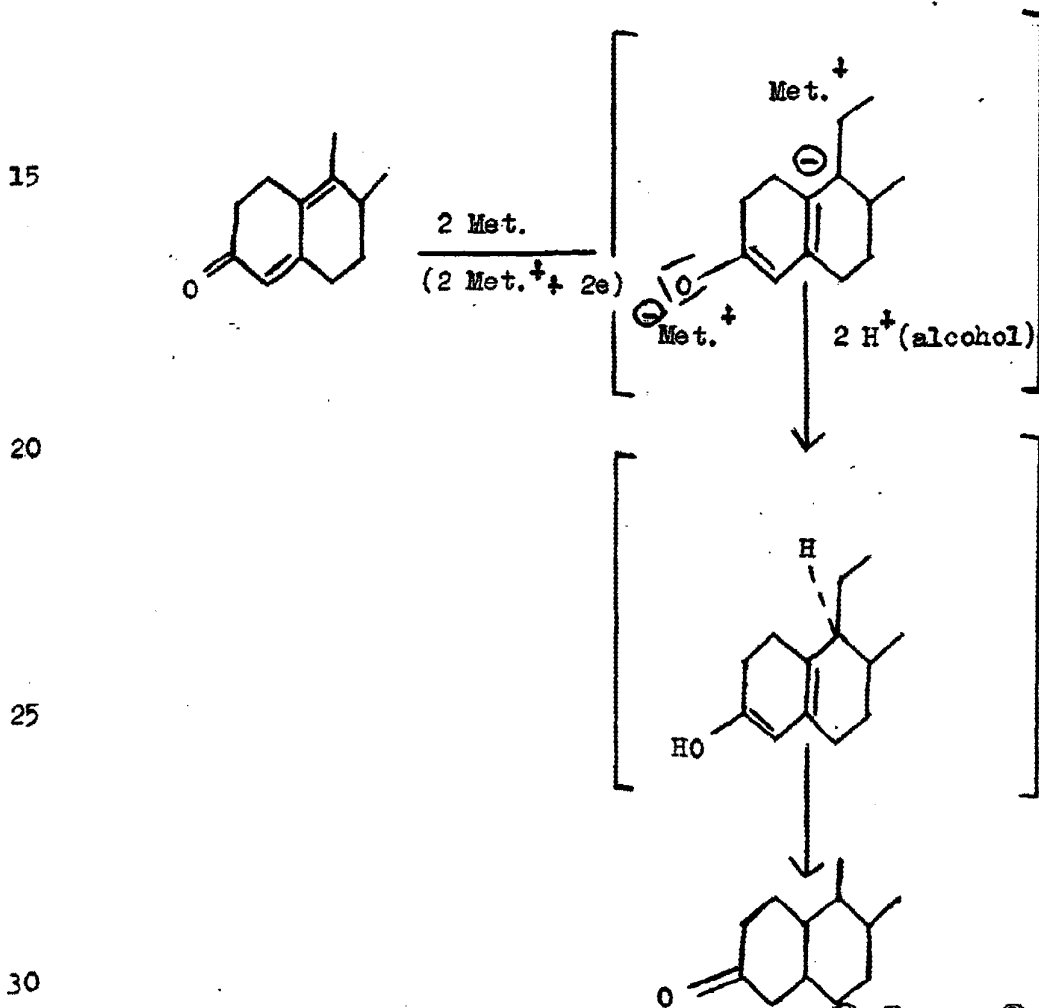
30

287334



a una reducción mediante un metal alcalino, o calcio, en presencia de amoníaco líquido y de un donador de protones. Una de las ventajas importantes de la presente invención reside en el hecho de que en el caso de un compuesto diénico, I, 17alfa-etinilado ($Y = C \equiv CH$), el triple enlace no es afectado por la reducción según el nuevo procedimiento, lo que no era en absoluto previsible a priori.

Se cree, sin querer por esto entrar en consideraciones teóricas, que la reacción sigue un mecanismo de reducción 1,6 según el esquema parcial indicado a continuación:



(designando Met. el metal empleado).



Para la ejecución del procedimiento de la invención, es ventajoso hacer intervenir un ligero exceso del metal con relación al compuesto a reducir. Se opera ventajosamente con una cantidad que no sobrepasa 3 átomos de metal por una molécula del esteroide, y que se sitúa de preferencia entre 2,1 y 2,5 átomos.

Entre los metales arriba mencionados, resulta particularmente ventajoso elegir el litio. Como donadores de protones convienen muy bien los alcoholes alifáticos inferiores, por ejemplo el metanol o el etanol, que, bien entendido, juegan al mismo tiempo el papel de disolvente.

La reacción puede ser conducida en ausencia o en presencia de un disolvente inerte frente a los metales empleados. Este disolvente puede ser elegido entre los éteres alifáticos o cíclicos. Como ejemplos, se citarán el éter etílico o isopropílico, el dioxano o el tetrahydrofurano.

Se opera a temperaturas que se sitúan entre -30 y -80°C , preferentemente entre -60 y -70°C .

Es evidente que la reducción, según el procedimiento descrito, de los compuestos diénicos que tienen una función éster en 17, puede provocar una saponificación de éste, sobre todo cuando se trata de un éster fácilmente saponificable, como es el caso, por ejemplo, de los formatos. Llegado el caso, los compuestos obtenidos son esterificados de nuevo por la acción de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico inferior que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, comprendido entre los descritos más arriba.

Los ejemplos siguientes de reducción de ciertos



esteroides delta^{4,9}-diénicos, ilustran la invención pero sin limitarla. Entre estos ejemplos, se describe también la reducción del 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 13beta-n-propil delta^{4,9}-gonadieno a 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 13beta-n-propil delta⁵⁽¹⁰⁾-goneno. Este último compuesto que es un producto nuevo, presenta propiedades fisiológicas útiles y, especialmente, una acción inhibidora hipofisaria. Su psicología útil se escalona entre 2 y 20 mg por toma y por día para el adulto, en función de la vía de administración.

Ejemplo 1: Reducción del 3-oxo 17beta-hidroxi 19-nor delta^{4,9}-androstadieno.

Se disuelven 3 g de 3-oxo 17beta-hidroxi 19-nor delta^{4,9}-androstadieno en 45 cm³ de tetrahidrofurano anhidro y 4,5 cm³ de metanol, se introduce muy lentamente esta solución en 42 cm³ de amoniaco líquido, bajo atmósfera de nitrógeno, a la temperatura de -70°C. Se añade en el espacio de una decena de minutos, 0,225 g de litio y se agita la mezcla de reacción durante una hora y media. Se vierte en una mezcla de agua y hielo bajo atmósfera de nitrógeno, se deja en reposo durante 30 minutos y, después, se filtra con succión el 3-oxo 17beta-hidroxi 19-nor delta⁵⁽¹⁰⁾-androsteno formado, se lava hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca a 60°C y se obtienen 2,985 g (o sea un 98,8%) de productos que funde a 198-199°C, $[\alpha]_D^{20} = + 179 \pm 2$ (c= 1%, en dioxano).

El producto obtenido es idéntico al compuesto descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: Reducción del 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 19-nor delta^{4,9}-androstadieno.

287334



Se disuelven 10 g de 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 19-nor delta^{4,9}-androstadieno en una mezcla de 50 cm³ de metanol y 140 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, colocados bajo atmósfera de nitrógeno, se enfría la solución amarilla obtenida hasta -70°C, se añaden 140 cm³ de amoniaco líquido a -70°C, y se introducen después, en el espacio de 10 minutos, 600 mg de litio finamente dividido. Se agita la mezcla de reacción mantenida a -70°C durante 10 minutos, se vierte seguidamente sobre una mezcla de agua y hielo, y se agita durante 2 horas. Se filtra con succión el producto formado, que está constituido por el 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 19-nor delta⁵⁽¹⁰⁾-androsteno bruto.

Ejemplo 3: Reducción del 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 13beta-n-propil delta^{4,9}-gonadieno.

Se disuelven 10 g de 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 13beta-n-propil delta^{4,9}-gonadieno en una mezcla de 50 cm³ de metanol y 140 cm³ de tetrahidrofurano anhidro colocados bajo atmósfera de nitrógeno, se enfría la solución obtenida hacia -70°C, se añaden 140 cm³ de amoniaco líquido y, después, se introducen en el espacio de 10 minutos, 535 mg aproximadamente de litio finamente dividido, se somete el conjunto a agitación bajo enfriamiento hasta -70°C, durante 10 minutos aproximadamente, se vierte seguidamente en una mezcla de agua y hielo, se agita durante aproximadamente 2 horas, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca y se obtienen 9,657 g de 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 13beta-n-propil delta

287334



5(10)-goneno bruto, que se purifica por recristalización en éter isopropílico. P.F. = 172°C, $\alpha_D^{20} = +918$ (c = 0,4% en metanol).

Es soluble en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo; insoluble en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

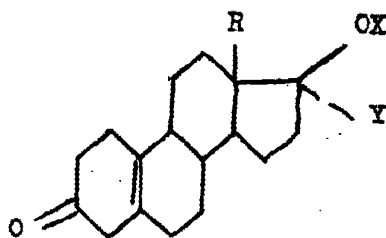
El 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 13beta-n-propil delta^{4,9}-gonadieno de partida, ha sido preparado según el método descrito en la patente española número 278.933 del 19 de Julio de 1962.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 25 de Abril de 1.962, bajo el Número P.V. 895.563, 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 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento de preparación de los compuestos esteroides 5(10)-deshidro, de fórmula general



287334



en la cual R representa hidrógeno o un radical alcohilo inferior y, especialmente, un metilo, etilo o propilo, X hidrógeno o un radical orgánico acilo inferior que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, e Y hidrógeno o un radical hidrocarbonado que contiene 1 ó 2 átomos de carbono y, es
5
2
especialmente, un metilo, un etilo o un etinilo, pudiendo estar estos radicales hidrocarbonados sustituidos o no sustituidos, caracterizado porque se someten los compuestos diénicos delta^{4,9} correspondientes a una reducción por un
10 metal alcalino, o calcio, en presencia de amoníaco líquido y de un donador de protones, y se esterifica, llegado el caso, el compuesto esteroide 5(10)-deshidro obtenido, por la acción de un derivado funcional de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de carbono.

15 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace intervenir un ligero exceso del metal con relación al compuesto a reducir, no sobrepasando la cantidad empleada de 3 átomos de metal por una molécula de esteroide y estando situada de preferencia en
20 tre 2,1 y 2,5 átomos.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea como donador de protones un alcohol alifático inferior.

25 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se opera en presencia de un tercer disolvente constituido por un éter alifático o cíclico.

30 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se conduce la reacción a temperaturas que se sitúan entre -80 y -30°C, de preferencia entre -70 y -60°C.

287334



6a.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque siendo el producto de partida el 3-oxo 17beta-hidroxi 19-nor delta^{4,9}-androstadieno, se obtiene el 3-oxo 17beta-hidroxi 19-nor delta⁵⁽¹⁰⁾-androstenos.

7a.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque siendo el producto de partida el 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 19-nor delta^{4,9}-androstadieno, se obtiene el 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 19-nor delta⁵⁽¹⁰⁾-androstenos.

8a.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque siendo el producto de partida el 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 13beta-n-propil delta^{4,9}-gonadieno, se obtiene el 17alfa-etinil 17beta-hidroxi 3-oxo 13beta-n-propil delta⁵⁽¹⁰⁾-gonenos.

9a.- Un procedimiento de preparación de compuestos esteroides 5(10)-dehidro.

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

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

Madrid, 24 ABR. 1963

P. A.

Alfonso de Elizalde
Por D. A.

287334