

11 JUN 1964

P.- 26.795

Nº 859 E.



300888

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE INTRODUCCION DE UNA FUNCION OXIGENADA EN LA POSICION 11 DE LOS COMPUESTOS ESTEROIDES DELTA 5(10),9 (11) "

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de introducción de una función oxigenada en la posición 11 de ciertos 19-nor esteroides, así como los productos que resultan de ello.

5 Se sabe que la introducción del oxígeno en la posición 11, problema que se plantea tanto en las preparaciones ordinarias como en la síntesis total de los esteroides, provoca la mayor parte del tiempo dificultades considerables si se desea proceder por vía química. En
10 ciertos casos, esta cuestión ha podido ser resuelta por



oxidación microbiológica que necesita instalaciones especiales. En cuanto a los medios químicos, son poco numerosos y no siempre son satisfactorios desde el punto de vista de los rendimientos: es así, por ejemplo, cómo la acción de los perácidos sobre los 9,11-dehidro esteroides no va a parar más que al epóxido 9,11.

De igual modo, la acción del ácido hipobromoso sobre un derivado 9,11-dehidro introduce en la molécula esteroide un halógeno frecuentemente indeseable y que debe ser eliminado después.

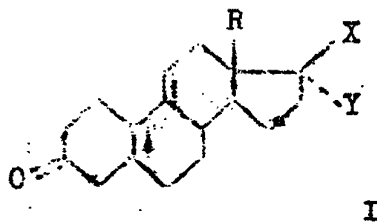
Ahora bien, se ha descubierto actualmente que al contrario de las otras estructuras de esteroides y, especialmente, de los compuestos 9,11-dehidro que no llevan doble enlace 5,(10), la oxidación de los 3-oxo delta 5(10),9(11) 19-nor esteroides en medio débilmente alcalino, conduce a 11beta-hidroperóxidos sin que se produzca un ataque del metileno doblemente activo en la posición 4.

La oxidación en 11, en el caso presente, no presenta ninguna analogía con la oxidación en 4 de los 3-oxo esteroides, en la que se hace actuar el oxígeno sobre un enolato de potasio.

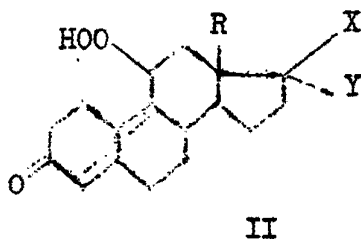
Los 11beta-hidroperoxi 19-nor esteroides obtenidos por el procedimiento de la invención, son fáciles de reducir a los carbinoles correspondientes.

El procedimiento de la invención que se encuentra resumido por el esquema de reacción adjunto está, por lo tanto, caracterizado esencialmente porque se oxida con ayuda de oxígeno o de aire, actuando en medio débilmente alcalino, un 3-oxo delta 5(10),9(11)-gonadieno, de la fórmula general I:

300888

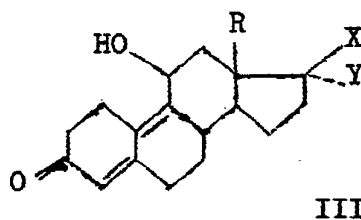


se hace a un 3-oxo-11beta-hidroperoxi delta^{4,9}-gonadieno de la fórmula II:



se hace reaccionar sobre este último compuesto un agente reductor, y se obtiene el derivado 11beta-hidroxilado correspondiente de la fórmula general III:

15



representando R en las fórmulas precedentes un radical alcohilo inferior y, especialmente, un metilo, etilo, propilo o isopropilo, X = OR', representando R' hidrógeno o un radical acilo orgánico, e Y hidrógeno o incluso representando X e Y juntos un oxígeno cetónico.

25

La alcalinidad del medio de oxidación puede ser asegurada por medio de una amina terciaria alifática, como por ejemplo la trietilamina, o de una amina terciaria cíclica, como por ejemplo la piridina, o incluso un derivado orgánico de amonio cuaternario que tenga como radical

30

300888

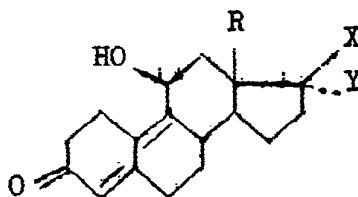


el bencil trimetil amonio.

Es ventajoso efectuar la oxidación en un medio de alcohol inferior, o en una N,N-dialcoholamida, como la dimetilformamida o incluso en una mezcla de las dos.

5 Para efectuar la reducción se elegirá de preferencia como agente un fosfito, por ejemplo fosfito de trimetilo. La reducción podrá ser realizada, también, por ejemplo, por acción de un ioduro alcalino como ioduro de potasio, en presencia de ácido acético, o por medio de
10 otros agentes reductores.

La presente invención considera a título de productos industriales nuevos, los nuevos derivados 11beta-hidroxi delta^{4,9}-gonadieno 3-cetónicos de la fórmula general
15 III:



III

20 así como los productos intermedios 11beta-hidroperoxi correspondientes, de la fórmula general II.

Estos nuevos compuestos representan productos intermedios preciosos para la síntesis de esteroides.

25 El 3,17-dioxo 11beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno, por ejemplo, puede servir para la preparación de la 11beta-hidroxi estrona, según el procedimiento de la patente francesa número 1.248.482.

Los ejemplos siguientes de introducción de un hidroxilo en posición 11 en ciertos derivados esteroides,
30 a saber en el 3,17-dioxo delta^{5(10),9(11)}-estradieno y en

300888



el 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{5(10),9(11)}-estradieno, ilustran la invención pero no presentan ningún carácter limitativo. Ni que decir tiene que el nuevo procedimiento puede ser aplicado a otros productos esteroides de la fórmula general I, como, especialmente, a los que llevan diferentes alcoholos substituyentes en posición 13 (R = alcoholo inferior distinto del metilo) sin salirse del marco de la invención.

Los derivados delta^{5(10),9(11)}-3-cetónicos de la fórmula I de partida, como por ejemplo el 3,17-dioxo delta^{5(10),9(11)}-estradieno, pueden ser obtenidos por acción de la pirrolidina sobre el derivado 4,5-seco delta⁹ 3,5-dicetónico correspondiente, seguida por tratamiento por el ácido acético de la enamina obtenida según el procedimiento de la patente americana número 3.052.672.

La preparación del 3,17-dioxo delta^{5(10),9(11)}-estradieno se describe más adelante de una manera detallada a título puramente indicativo.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Preparación del 3,17-dioxo delta^{5(10),9(11)}-estradieno (Compuesto I, con R = CH₃ y X + Y = O)

Se introducen 20 g de 3,5,17-trioxo 4,5-seco delta⁹⁽¹⁰⁾-estreno en 100 cm³ de metanol colocado en la oscuridad y bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden en el espacio de cinco minutos 10 cm³ de pirrolidina, y se deja en reposo la mezcla de reacción durante una noche.

Se hiela a -10°C, se filtra con succión, se lava con metanol helado a -10°C, y se seca bajo vacío.

Se obtienen 21,8 g de 3-pirrolidino 17-oxo del-



ta^{3,5(10),9(11)}-estratrieno, P.F. = 175-176°C, /alfa/²⁰/_D =
+ 500° ± 5 (c = 0,5%, en dimetilformamida).

El producto es insoluble en agua, poco soluble
en alcohol, en éter y en acetona, soluble en benceno y en
cloroformo.

Análisis : C₂₂H₂₉ON = 323,46
Calculado : C% 81,69 H% 9,04 N% 4,33
Encontrado : 81,7 9,1 4

El compuesto no está descrito en la bibliografía.

Se mezclan 45 cm³ de ácido acético con 900 cm³
de agua, bajo atmósfera de nitrógeno y en la oscuridad, se
añaden, después, 30 g de 3-pirrolidino 17-oxo delta^{3,5(10),}
9(11)-estratrieno, y se agita la mezcla de reacción duran
te 16 horas a la temperatura ambiente.

Se hiela la suspensión obtenida a alrededor de
0°C haciendo burbujear una corriente de nitrógeno, se fil
tra con succión, se lava con agua, se seca bajo vacío y
se obtienen 23,8 g de producto.

El producto obtenido se disuelve en dos volúme-
nes de etanol caliente bajo atmósfera de nitrógeno, se
hiela a alrededor de -10°C, se filtra con succión se lava
con etanol helado a -10°C, se seca bajo vacío y se obtie-
ne con un rendimiento de recristalización de un 86%, el
3,17-dioxo delta^{5(10),9(11)}-estradieno, P.F. = 104°C,
/alfa/²⁰/_D = 4339° ± 3,5 (c = 0,5%, en metanol).

El producto se presenta en forma de agujas pris
máticas blancas, insolubles en agua, solubles en acetona,
en benceno y en cloroformo.

Análisis : C₁₈H₂₂O₂ = 270,36
Calculado : C% 79,96 H% 8,20
Encontrado : 80,2 8,20

El compuesto no está descrito en la bibliografía.

3 0 8 8 8



Ejemplo I : Preparación del 3,17-dioxo 11beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno (compuesto III con R = CH₃ y X + Y = 0)

Etapa A : Oxidación

-5 Se disuelven 10 g de 3,17-dioxo delta^{5(10),9(11)}-estradieno, I, con R = CH₃ y X + Y = 0, en 100 cm³ de etanol absoluto y 0,1 cm³ de trietilamina, y se hace burbujear una corriente de oxígeno en la solución durante cuatro horas.

10 La suspensión resultante se enfría a alrededor de -10°C bajo atmósfera de oxígeno, durante una hora.

Se filtra con succión, se lava con etanol helado a -10°C, se seca a alrededor de 40°C, y se obtienen 8,5 g de 3,17-dioxo 11beta-hidroperoxi delta^{4,9}-estradieno (II con R = CH₃ y X + Y = 0). P.F. = 228-230°C, /alfa/_D²⁰ = + 113,3° (c = 0,5%, en cloroformo).

15 El producto se presenta en forma de cristales exagonales blancos, insolubles en agua y poco solubles en éter.

20	Análisis :	C ₁₈ H ₂₂ O ₄	=	302,36	
	Calculado :	C% 71,50	H% 7,33	O% 21,17	
	Encontrado:	71,4	7,3	20,9	

El compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B : Reducción

25 Se introducen, agitando a temperatura ambiente, 5 g de 3,17-dioxo 11beta-hidroperoxi delta^{4,9}-estradieno, II, con R = CH₃ y X + Y = 0, en 25 cm³ de metanol y, después, se añaden lentamente 2,5 cm³ de fosfito de trimetilo.

30 Se agita la mezcla de reacción durante media hora

300888



ra a la temperatura ambiente y, después, se vierte en una mezcla de agua y de hielo que contiene un 5% en volumen de perhidrol o agua oxigenada, se deja en reposo durante 15 minutos a 0°C y, después, se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos y se evaporan hasta sequedad bajo atmósfera de nitrógeno.

El producto obtenido se disuelve en acetato de etilo, se calienta a reflujo, se hiela a 0°C, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca. Las aguas madres de cristalización se destilan y se recuperan 0,57 g de producto. Finalmente, se obtienen 3,88 g de 3,17-dioxo 11beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno (III con R = CH₃ y X + Y = O). P.F. = 178-179°C, /alfa/ $\frac{20}{D}$ = + 84,4° (c = 0,5%, en cloroformo).

El producto es blanco, insoluble en agua y soluble en alcohol.

Análisis : C₁₈H₂₂O₃ = 286,36
Calculado : C% 75,49 H% 7,74
Encontrado : 75,3 7,7

El compuesto no está descrito en la bibliografía.

Por acción del anhídrido acético en piridina este producto conduce al acetato correspondiente. P.F. = 156°C, /alfa/ $\frac{20}{D}$ = + 68° (c = 0,4%, en cloroformo).

El compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo II : Preparación del 3-oxo 11beta,17beta-dihidroxi delta^{4,9}-estradieno (compuesto III con R = CH₃, X = OH e Y = H).

Etapas A : Oxidación

2 g de 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{5(10),9(11)}-es

300888



tradieno se disuelven, agitando, en 10 cm³ de etanol absoluto y 1 cm³ de trietilamina, se mantiene la agitación durante 2 horas haciendo burbujear una corriente de oxígeno a la temperatura ambiente.

5 Se hiela a -10°C, se filtra con succión, se lava empastando con etanol absoluto, se filtra con succión y se obtienen 1,275 g de producto.

10 El producto obtenido se disuelve en 6 volúmenes de etanol absoluto, se calienta a reflujo, se filtra en caliente, se hiela a -10°C, se filtra con succión, se lava con etanol helado, y se obtiene, con un rendimiento de recristalización de un 85%, el 3-oxo 17beta-hidroxi 11beta-hidroperoxi delta^{4,9}-estradieno, P.F. = 202-207°C, /alfa/_D²⁰ = + 61 ± 1 (c = 0,5%, en dimetilformamida).

15 El producto se presenta en forma de plaquitas blancas, insolubles en agua, poco solubles en éter, en éter isopropílico, en etanol, en acetona en frío y en cloroformo en caliente.

Análisis : C₁₈H₂₄O₄ = 304,37

20 Calculado : C% 71,02 H% 7,95

Encontrado : 71,1 8,0

El compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa B : Reducción

25 Se ponen en suspensión 2 g de 3-oxo 17beta-hidroxi 11beta-hidroperoxi delta^{4,9}-estradieno en 10 cm³ de metanol, se agita a la temperatura ambiente, se añaden rápidamente 1,5 cm³ de fosfito de trimetilo, se enfría energicamente y se mantiene la mezcla de reacción durante 45 minutos a alrededor de 20-22°C.

300888



Se vierte sobre una mezcla de agua y de hielo que contiene un 5% de perhidrol, se extrae con cloruro de metileno, se filtra, se evapora hasta sequedad, se cristaliza el producto residual triturándolo en 10 cm³ de éter isopropílico, se filtra con succión, se lava y se obtienen 1,39 g de producto.

El producto obtenido se recristaliza en 25 volúmenes de acetato de etilo y, después, en 18 volúmenes de acetona, obteniéndose, con un rendimiento de recristalización de un 84,2%, el 3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi delta^{4,9}-estradieno.

El producto se presenta en forma de prismas hexagonales blancos, insolubles en agua, poco solubles en éter, acetona y acetato de etilo, y solubles en alcohol.

15 Análisis : $C_{18}H_{24}O_3 = 288,37$
Calculado : C% 74,96 H% 8,39
Encontrado: 74,8 8,2

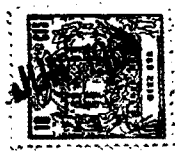
El compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 10 de Julio de 1963, bajo el número P.V. 941.004, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25
N O T A

30 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten

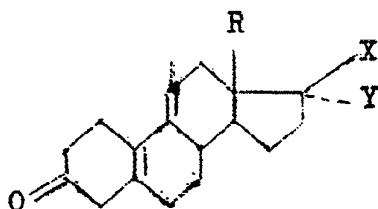
3 0 0 3 0 0



te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de introducción de una función oxigenada en la posición 11 de los compuestos esteroides delta^{5(10),9(11)}, caracterizado porque se oxida con ayuda de oxígeno o de aire, operando en medio débilmente alcalino, un 3-oxo delta^{5(10),9(11)}-gonadieno de la fórmula general I:

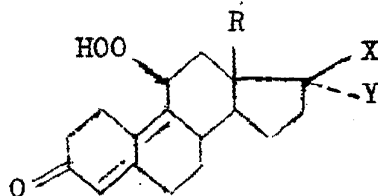
10



I

a un 3-oxo 11beta-hidroperoxi delta^{4,9}-gonadieno de la fórmula II:

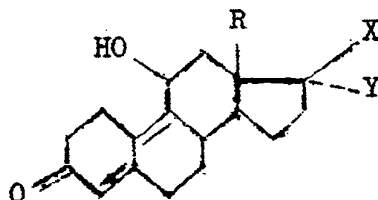
15



II

se hace reaccionar sobre este último compuesto un agente reductor, y se obtiene el derivado 11beta-hidroxilado correspondiente de la fórmula general III:

25



III

representando R en las fórmulas precedentes un radical al

30

300800



cohilo inferior y, especialmente, un metilo, un etilo, un propilo o un isopropilo, $X = OR'$, representando R' hidrógeno o un radical acilo orgánico, e Y hidrógeno, o incluso representando X e Y juntos un oxígeno cetónico.

5 2º.- Procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque la alcalinidad del medio de oxidación está asegurada por la presencia de una amina terciaria alifática, tal como la trietilamina.

10 3º.- Procedimiento según los puntos 1º y 2º, caracterizado porque la alcalinidad del medio de oxidación está asegurada por la presencia de una amina terciaria cíclica, tal como la piridina.

15 4º.- Procedimiento según los puntos 1º a 3º, caracterizado porque la oxidación se efectúa en un alcohol inferior, tal como etanol.

5º.- Procedimiento según los puntos 1º a 4º, caracterizado porque la oxidación se efectúa en una N,N-dialcohilamida y, especialmente, en dimetilformamida.

20 6º.- Procedimiento según los puntos 1º a 5º, caracterizado porque el agente reductor empleado es un fosfito, tal como fosfito de metilo.

25 7º.- Procedimiento según los puntos 1º a 6º, caracterizado porque el agente reductor empleado es un ioduro alcalino y, especialmente, el de potasio, y se opera en presencia de ácido acético.

8º.- Un procedimiento según los puntos 1º a 7º, en el cual siendo el producto de partida el 3,17-dioxo delta^{5(10),9(11)}-estradieno, se obtiene el 3,17-dioxo 11beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno.

30 9º.- Un procedimiento según los puntos 1º a 7º,

300888



en el cual siendo el producto de partida el 3-oxo 17beta-hidroxi delta^{5(10),9(11)}-estradieno, se obtiene el 3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi delta^{4,9}-estradieno.

10².- Un procedimiento de introducción de una función oxigenada en la posición 11 de los compuestos esteroides delta^{5(10),9(11)}.

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

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

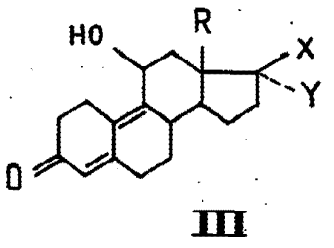
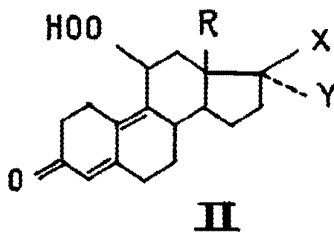
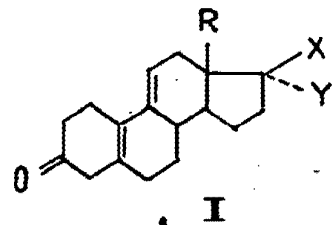
Madrid,

11 JUN 1964

P.A.

Alberdo de Elizabeth
Por Poder

300888



3 888

3 00888

Alberto de Elzaburu
Snr. Podes