

22 SEP. 1953

P.- 26.797

Nº 890 E



300889

300889

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

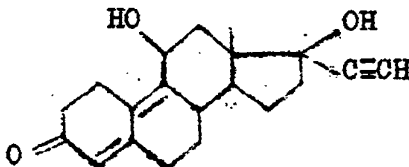
por VEINTE años

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

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN ESTEROIDE DIENICO 11-OXIGENADO"

La presente invención tiene por objeto un esteroide diénico 11-oxigenado y, más en particular, el 3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno de la fórmula:

5



I

10 así como un procedimiento de preparación de este compues-



to.

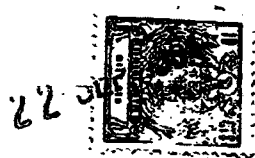
El nuevo compuesto de la invención posee propiedades fisiológicas útiles y está dotado, especialmente, de una actividad hipocolesterolemiantes.

5 El procedimiento de preparación de dicho compuesto objeto igualmente de la invención, se encuentra resumido en el esquema de reacción adjunto.

Este procedimiento se caracteriza principalmente, porque se oxida con ayuda de oxígeno o de aire, operando en medio débilmente alcalino, el 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 5(10),9(11)-estradieno, II, y se transforma después el 3-oxo 11beta-hidroperoxi 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno resultante, III, por acción de un agente reductor, en 3-oxo 11beta,17beta-dihidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, I, buscado.

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

- a) la alcalinidad del medio de oxidación está asegurada por la presencia de una amina terciaria alifática tal como la trietilamina;
- 20 b) la alcalinidad del medio de oxidación está asegurada por la presencia de una amina terciaria cíclica tal como la piridina;
- c) la oxidación se efectúa en un alcohol inferior tal como metanol o etanol;
- 25 d) la oxidación se efectúa en una N,N-dialcoholamida y, especialmente, en dimetilformamida;
- e) el agente reductor empleado es un fosfito de alcohol inferior tal como el fosfito de trimetilo o el fosfito de trietilo, y se opera en metanol o en etanol;
- 30



f) el agente reductor empleado es un ioduro de metal alcalino y, especialmente, el de potasio, y se opera en presencia de ácido acético.

5 El producto de partida utilizado en la presente invención, el 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 5(10), 9(11)-estradieno, se obtiene según el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa depositada el 4 de Noviembre de 1960 por la Sociedad solicitante bajo el número 843.044 y titulada "Nuevo derivado esteroide etinilado y procedimiento de preparación".

10 Bien entendido que la invención se extiende al producto intermedio del presente procedimiento, el 3-oxo 11beta-hidroperoxi 17beta-hidroxi 11alfa-etinil 4,9-estradieno, que considera a título de producto industrial nuevo.

15 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo I : Preparación del 3-oxo 11beta,17beta-dihidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, I:

20 Etapa A : 3-oxo 11beta-hidroperoxi 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, III.

25 Se introducen, a la temperatura ambiente, 9 g de 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 5(10),9(11)-estradieno, II, en 45 cm³ de metanol al 1% de trietilamina, y se hace burbujear oxígeno por ellos durante dos horas, agitando la suspensión formada.

30 Una vez terminada la reacción, se enfría durante media hora a alrededor de -10,-12°C, se filtra con succión, se lava con metanol, se seca y se obtienen 7,7 g de

300889

22 SEP 

3-oxo 11beta-hidroperoxi 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, III, solvatado con una molécula de metanol, $\alpha_D^{20} = -18,8^\circ$ (c = 0,2 %, en metanol).

5 El producto se presenta en forma de cristales blancos, insolubles en agua, poco solubles en éter, solubles en cloroformo y en etanol, P.F. = se desolvata a 130 °C y funde a 170-172°C.

Análisis: $C_{20}H_{24}O_4 = 328,39$

calculado con un mol de metanol : $C_{21}H_{28}O_5 = 360,43$

10 Calculado para el producto solvatado: C% 69,97 H% 7,83

Encontrado: 69,9 7,9

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

15 Etapa B: 3-oxo 11beta,17beta-dihidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, I.

Se ponen en suspensión 4 g de 3-oxo 11beta-hidroperoxi 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, III, solvatado con una molécula de metanol, en 20 cm³ de etanol, se añaden 2 cm³ de fosfito de trietilo y se calienta a reflujo durante una hora la mezcla de reacción.

20 Se enfría seguidamente a la temperatura ambiente, se añaden 4 cm³ de agua oxigenada y 4 cm³ de agua y, después, se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante una hora.

25 Se vierte en agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo cristaliza en éter isopropílico y proporciona 2,66 g de 3-oxo 11beta,17beta-dihidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, I, P.F. = 174°C, $\alpha_D^{20} = -41,5^\circ$ (c = 0,5%, en metanol).

30

300888



-etinil 4,9-estradieno, I.

Se disuelven 4 g de 3-oxo 11beta-hidroperoxi 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, III, en 20 cm³ de metanol, se añaden 2 cm³ de fosfito de trimetilo, enfriando a la temperatura ambiente, y se agita durante un cuarto de hora.

Se vierte en una mezcla de agua helada y de agua oxigenada de 110 volúmenes, se agita durante media hora, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se concentra el extracto orgánico hasta 10 volúmenes con relación al hidroperóxido, bajo atmósfera de nitrógeno.

Se añaden 12 g de alúmina, se decanta, se evapora hasta sequedad y se tritura el aceite obtenido con éter. Se filtra con succión, se lava con éter, se seca y se obtienen 4 g de 3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno, I, que se presenta en forma de un solvato.

Por calentamiento a 105-110°C y bajo vacío, se obtiene el producto desolvatado que se recristaliza en acetonitrilo, P.F. = 173-174°C /alfa/ $\frac{20}{D} = -41,5^{\circ} \pm 1$ (c = 0,5%, en metanol), idéntico al producto descrito en el ejemplo precedente.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 22 de Octubre de 1.963, bajo el número P.V. 951.379, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

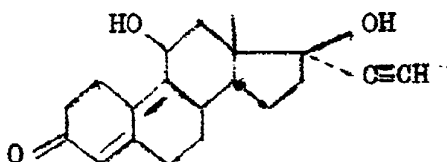
300889



N O T A

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:

1º.- Un procedimiento de preparación de un esteroide diénico 11-oxigenado y, más en particular, el 3-oxo 11beta,17beta-dihidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno de la fórmula



caracterizado principalmente porque se oxida con ayuda de oxígeno o de aire, operando en medio débilmente alcalino, el 3-oxo 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 5(10),9(11)-estradieno y, después, se transforma el 3-oxo 11beta-hidroperoxi 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno resultante por acción de un agente reductor, en 3-oxo 11beta,17beta-dihidroxi 17alfa-etinil 4,9-estradieno buscado.

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

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

4º.- Procedimiento según los puntos 1 a 3, ca-

3 0889



racterizado porque la oxidación se efectúa en un alcohol inferior, tal como metanol o etanol.

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

6º.- Procedimiento según los puntos 1 a 5, caracterizado porque el agente reductor empleado es un fosfito de alcohol inferior, tal como fosfito de trimetilo o fosfito de trietilo, y se opera en metanol o en etanol.

10 7º.- Procedimiento según los puntos 1 a 6, caracterizado porque el agente reductor empleado es un ioduro de metal alcalino y, especialmente, el de potasio, y se opera en presencia de ácido acético.

15 8º.- Procedimiento de preparación de un esteroide de diénico 11-oxigenado.

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.

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

Madrid,

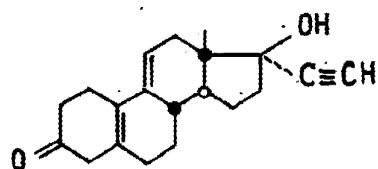
P. A.

22 SEP. 1964

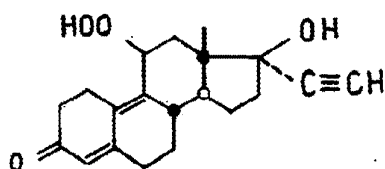
[Handwritten signature]

300889

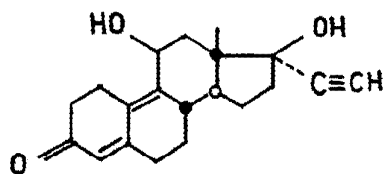
HOJA UNICA



II



III



I

300889

Alfonso de Escobar
Per. Bordo