



P.- 30.932

Nº 1006 E

22

321328

321328

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 30 de Diciembre de 1.965, con el nº. 321.328

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 PREPARACION DE COMPUESTOS 3-OXO 17A BETA-OR' D-HOMO ESTRA-4,9,11-TRIENICOS"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados esteróides con ciclo D modificado.

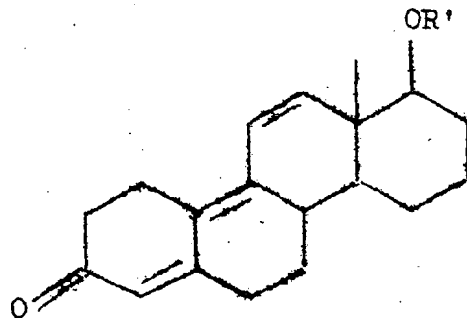
El invento tiene más particularmente como objeto un procedimiento de preparación de los compuestos triénicos de fórmula general X:

321328

22A



5



X

10

en la que R' designa hidrógeno o un radical acilo, presentando dichos compuestos la configuración anti-trans. Estos compuestos de los que se describe más adelante, la forma racémica pueden ser, bien entendido, desdoblados, especialmente en la etapa de los productos intermedios con función ácida tal como es el caso por ejemplo con los compuestos de fórmula II con R = H, o, III con R = H.

15

20

El presente invento se refiere especialmente a la preparación de los compuestos de fórmula X de configuración correspondiente a la de los esteroides naturales, en presencia o en ausencia de sus antípodas. Con un fin de simplificación, se designará sin embargo, en lo que sigue, a los compuestos X y a los productos intermedios de su preparación con la nomenclatura de esteroides naturales, no excluyendo esta nomenclatura la presencia de la forma antípoda.

25

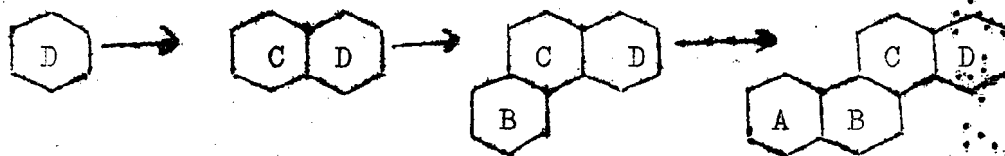
Los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto del invento poseen propiedades farmacológicas útiles y están dotados especialmente de una actividad anti-andrógena.

30

La preparación de los compuestos de fórmula ge-



neral anterior está basada en la elaboración de una estructura tetracíclico a partir de un ciclo hexagonal que preconfigura el núcleo D, según la sucesión:



10 El procedimiento de preparación de estos compuestos se encuentra resumido en el esquema de reacción anejo.

Dicho procedimiento está caracterizado esencialmente porque se condensa un éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-heptenóico sobre el 1,3-dioxo 2-metil ciclohexano, se transforma el 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carboalcoxi 3-oxo hexilo)-ciclohexano, I, resultante con ayuda de un agente de ciclización en 1,6-dioxo 5-(2'-carboalcoxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, II (R = alcohol inferior), se somete a este último compuesto a una hidrólisis ácida y después se reduce el producto hidrolizado, II, (R = H), con ayuda de un borohidruro alcalino, se efectúa una hidrogenación catalítica del 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, III (R = H) resultante, se obtiene el 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, IV (R = H), al que se transforma con ayuda de un cloruro de ácido en el éster de la lactona enólica del ácido 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, V, (R' = acilo), se hace reaccionar este último com-

15

20

25

30



puesto con un cetal de un halogenuro de 4-oxo pentilmagne-  
sio, después se efectúa un tratamiento del producto resul-  
tante con un agente alcalino, se obtiene el 3-cetal co-  
rrespondiente del 3,5-dioxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco  
5 D-homo estra-9-eno, VI, ( $R' = H$ ), el cual después de hi-  
drólisis ácida y esterificación, conduce al 3,5-dioxo  
17a beta-aciloxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VII ( $R' =$   
acilo) al que se cicliza con ayuda de una amina secunda-  
ria a 3-N-alcoholamino 17a beta-aciloxi D-homo estra-  
10 -3,5(10),9(11)-trieno, VIII ( $R' =$  acilo) el cual después  
de hidrólisis ácida proporciona el 3-oxo 17a beta-aciloxi  
D-homo estra-5(10),9(11)-dieno, IX, ( $R' =$  acilo) al que  
se transforma con ayuda de una p-benzoquinona sustituida  
en 3-oxo 17a beta-aciloxi D-homo estra-4,9,11-trieno, X,  
15 ( $R' =$  acilo) y se saponifica, llegado el caso, este últi-  
mo compuesto.

En sus modos de ejecución, el presente procedi-  
miento puede estar caracterizado también por los puntos  
siguientes:

20 Como éster de alcohol inferior del ácido 5-oxo  
6-heptenónico, se emplea preferentemente el éster metílico  
o etílico.

25 La condensación de un éster de alcohol infe-  
rior del ácido 5-oxo 6-heptenónico con el 1,3-dioxo 2-me-  
til ciclohexano se efectúa ventajosamente en presencia  
de una base terciaria tal como la piridina, la trietila-  
mina, etc., o en presencia de una sal de las bases antes  
citadas tal como por ejemplo el fosfato de piridinio o  
el clorhidrato de trietilamina o también en presencia de  
30 una mezcla de una base y de una de sus sales como por

321328



ejemplo la mezcla trietilamina-clorhidrato de trietilamina.

5 Como agente de ciclización del 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carboalcoxi 3-oxo hexilo)-ciclohexano, I (R = alcoholo) se puede utilizar cómodamente el acetato de piperidina; se opera en benceno en caliente.

10 La hidrólisis ácida del 1,6-dioxo 5-(2'-carboalcoxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, II, (R = alcoholo) se puede efectuar con ayuda de un ácido mineral fuerte tal como el ácido clorhídrico concentrado operando en caliente.

15 El borohidruro empleado para reducir la cetona en 1 del 1,6-dioxo 5-(2'-carboxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, II, (R' = H) puede ser el borohidruro de sodio o de potasio.

20 Como variante del procedimiento más arriba definido, se puede transformar el compuesto reducido, el 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, III, (R = H) en un éster tal como el formiato, el acetato o el benzoato y efectuar la hidrogenación catalítica sobre un producto del que el hidroxilo en la posición 1 se encuentra bloqueado.

25 Esta hidrogenación catalítica se realiza ventajosamente en presencia de un catalizador a base de paladio.

30 Para lactonizar el 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a-beta-metil decahidronaftaleno, IV, (R = H) se emplea preferentemente un cloruro de ácido carboxílico inferior, tal como por ejemplo el cloruro de ace



tilo operando en reflujo de este reactivo.

Esta lactonización conduce al éster correspondiente del cloruro de ácido empleado. El éster así formado puede ser conservado por otra parte en las etapas subsiguientes de la síntesis.

La transformación del éster de la lactona enólica del ácido 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, V, (R' = acilo), en 3-cetal del 3,5-dioxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homoestra-9-eno, VI, (R' = H) con ayuda de un derivado magnésiano se efectúa fácilmente utilizando como reactivo el bromuro o el yoduro de 4-etilenodioxi pentilmagnesio.

La reacción se conduce en tetrahidrofurano a baja temperatura, el tratamiento alcalino subsiguiente se realiza con sosa o con potasa alcohólica calentada al reflujo.

La hidrólisis ácida del 3-cetal del 5-oxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homoestra-9-eno, VI, (R' = H) se obtiene fácilmente con ayuda de ácido acético o de ácido clorhídrico operando en presencia de agua.

La esterificación del 3,5-dioxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homoestra-9-eno, VII, (R' = H) se puede realizar con ayuda de un anhídrido o de un cloruro de ácido.

La amina secundaria utilizada para la ciclización del 3,5-dioxo 17a beta-aciloxi 4,5-seco D-homoestra-9-eno, VII, (R' = acilo) es preferentemente la pirrolidina o una pirrolidina sustituida. La hidrólisis del 3-pirrolidil 17a beta-aciloxi D-homoestra-3,5(10),9(11)-trieno, VIII, (R' = acilo) resultante se realiza con ayuda de

321328



una solución ácida tal como el ácido acético o el ácido propiónico acuosos.

La p-benzoquinona sustituida utilizada para la transformación del 3-oxo 17a beta-aciloxi D-homo estra-5(10),9(11)-dieno, IX, (R' = acilo) en 3-oxo 17a beta-aciloxi D-homo estra-4,9,11-trieno puede ser la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona.

Otras p-benzoquinonas sustituidas convienen, igualmente tales como por ejemplo la 2,3-dibromo 5,6-diciano p-benzoquinona, la 2,3,5,6-tetracloro p-benzoquinona, la 2,3-diciano 5-cloro p-benzoquinona, la 2,3-diciano p-benzoquinona. La reacción se puede efectuar en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales a condición, bien entendido, de que el esteróide y la p-benzoquinona escogida sean solubles y estables en él. Así es como se utilizará ventajosamente el benceno, el tolueno, el cloro de metileno, el dicloroetano, el dioxano etc, y se operará a la proximidad de la temperatura ambiente o calentando muy ligeramente.

El ejemplo siguiente ilustra el invento y no presenta ningún carácter limitativo.

Ejemplo: Preparación del 3-oxo 17a beta-acetoxi D-homo estra-4,9,11-trieno, X (R' = COCH<sub>3</sub>).

Etapa A: 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carboalcoxi 3'-oxo hexilo)-ciclohexano, I.

1) 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carbometoxi 3'-oxo hexilo) ciclohexano, I (R = -CH<sub>3</sub>).

Se ponen en suspensión 12,615 g de 1,3-dioxo 2-metil ciclohexano preparado según N.Nazarov ISV Akad.



321328

NAUK SSSR (1.952) 300, y 16,5 g de 5-oxo 6-heptenoato de metilo preparado según H.T. Taylor (Soc. 1.958, 3.922) anhidro en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se agita y después se introducen 27,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina en 20 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno.

A la solución así formada se añaden 2,9 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se calienta al reflujo la mezcla de reacción durante una hora y media.

Se enfría, se lava sucesivamente con agua con ácido clorhídrico diluido y después con agua hasta la neutralidad de las aguas de lavado y se recupera la fase orgánica que se seca y evapora hasta sequedad bajo vacío.

Se disuelve el residuo en éter etílico, se ceba la cristalización por rascado, se deja reposar a la temperatura ambiente y después se hiela, se filtra con succión, se lava con éter, se seca y se obtienen 22,46 g de 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carbometoxi 3'-oxo hexilo)ciclohexano, p. de f. 38°C, I, (con R = -CH<sub>3</sub>).

El producto se presenta bajo forma de prismas incoloros insolubles en agua, en los ácidos y álcalis diluidos acuosos, solubles en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo.

El espectro I.R. en sulfuro de carbono muestra la presencia de dos máximos para los valores 1.697 cm<sup>-1</sup> y 1.727-1.737 cm<sup>-1</sup>.

Análisis : C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> = 282,3  
 Calculado : C% 63,8 H% 7,85  
 Encontrado : 64,1 8,0

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.



2) 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carboetoxi 3'-oxo hexilo)ciclohexano, I (R =  $-C_2H_5$ ).

Se introducen agitando 1,294 g de 1,3-dioxo 2-metil ciclohexano y 1,857 g de 5-oxo 6-heptenoato de etilo anhídrico en 3 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y después se añaden a la suspensión obtenida 2,8 cm<sup>3</sup> de trietilamina, 0,3 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se calienta al reflujo la mezcla de reacción durante una hora y media.

Se diluye seguidamente con agua y se extrae con cloruro de metileno.

Se lava la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 0,1 N, con agua, después se seca, se evapora hasta sequedad bajo vacío y se obtienen 2,499 g de 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carboetoxi 3'-oxo hexilo) ciclohexano, I (R =  $-C_2H_5$ ) soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

Etapa B: 1,6-dioxo 5-(2'-carboxi)etil 8a metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, II (R = H).

1) Ciclización:

Se disuelven 465 g de 1,3-dioxo 2-(6'-carbometoxi 3'-oxo-hexilo)-ciclohexano, I, (R =  $-CH_3$ ) en 1,12 litros de benceno anhídrico y después se añade en algunos minutos agitando bajo atmósfera de nitrógeno una solución compuesta por 1,34 litros de benceno anhídrico, 183 cm<sup>3</sup> de ácido acético y 142 cm<sup>3</sup> de piperidina anhídrica y se calienta al reflujo la mezcla de reacción durante 100 horas.

Después de enfriar, se lava sucesivamente con agua, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de



sodio y después de nuevo con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

Se rectifica el residuo obtenido y se aísla la fracción que destila entre 193 y 200°C bajo un vacío de 0,3 mm, que se recoge seguidamente en cloruro de metileno, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

Se obtiene así, con un rendimiento del orden del 50%, el 1,6-dioxo 5-(2'-carbometoxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, II, (R = -CH<sub>3</sub>) que se utiliza tal como está para la etapa siguiente de la síntesis.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

A partir del 1,3-dioxo 2-(6'-carboetoxi 3-oxo hexilo)ciclohexano, I, (R = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), y aplicando un modo operatorio idéntico al arriba descrito, se obtiene el 1,6-dioxo 5-(2'-carboetoxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, II (R = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), p. de eb./0,1 mm = 165°C, p. de eb./0,3 mm = 186°C) con un rendimiento del orden del 52%.

Este compuesto está descrito por P. Wieland y Col., Helvética 36, 376 (1953).

## 2) Hidrólisis ácida:

Se introducen bajo atmósfera de nitrógeno 97 g de 1,6-dioxo 5-(2'-carboetoxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, II, (R = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), en 970 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 5N y se calienta agitando a la temperatura interior de 85°C durante 30 minutos.

Después de enfriar la mezcla de reacción, se

321328

vierte en agua y después se extrae con cloruro de metileno, se seca y se evapora hasta sequedad.

El residuo es empastado en éter etílico helado, después se abandona durante 3 horas a la temperatura de  
5 -10°C, se filtra con succión, se lava y se seca.

Después de recristalización en acetato de etilo, se obtienen 57 g de 1,6-dioxo 5-(2'-carboxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronataleno, p. de f. = 115°C, II, (con R = H). El producto se presenta bajo forma de  
10 agujas incoloras muy poco solubles en agua, solubles en alcohol, éter, acetona y cloroformo fríos, así como en benceno y acetato de etilo calientes.

Espectro U.V. en etanol:

$\lambda$  max. 251-252 m $\mu$   $\epsilon$  = 12 250

15 Análisis : C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> = 250,28  
Calculado : C% 67,18 H% 7,24  
Encontrado: 67,2 7,2

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 De una manera análoga, la hidrólisis ácida del 1,6-dioxo 5-(2'-carbometoxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7, 8,8a-octahidronaftaleno, II, (R = -CH<sub>3</sub>), según un modo operatorio idéntico al más arriba descrito conduce igualmente al 1,6-dioxo 5-(2'-carboxi)etil 8a-metil 1,2,3,4,6,  
25 7,8,8a-octahidronaftaleno, II, (R = H).

Etapa C: 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)etil 6-oxo 8a beta-metil 1,2,3,4,6,7,8, 8a-octahidronaftaleno, III, (R = H).

Se introducen 70 g de 1,6-dioxo 5-(2'-carboxi)-  
30 etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno, II,

13-IV-66



# 321328

(R = H), en 140 cm<sup>3</sup> de agua y después, enfriando, se añaden 154 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 2N y 3,5 g de borohidruro de sodio.

5 Después de 20 minutos de reposo, se introducen lentamente 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado, se hiela durante 1 hora, después se filtra con succión, se lava, se seca y se obtiene el 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno monohidratado, p. de f. 70-80°C, III (R = H).

10 Espectro U.V. en etanol:

$$\lambda \text{ max. } 250 \text{ m}\mu \quad \epsilon = 13 \ 550$$

Se empasta el producto en éter de petróleo caliente y después en acetato de etilo y se obtiene una muestra anhidra que funde a 132°C.

15 El producto se presenta bajo forma de prismas incoloros, solubles en agua caliente, en los álcalis diluïdos acuosos, en alcohol, cloroformo y poco solubles en los ácidos diluïdos acuosos.

Análisis : C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> = 252,29

20 Calculado : C% 66,64 H% 7,99

Encontrado : 66,9 8,0

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Se vuelve a la forma hidratada por recristalización en agua del compuesto anhidro.

Etapa D: 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, IV, (R = H).

30 Se introducen 36,83 g de 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidro-

321328

22



naftaleno monohidratado, III, (R = H) en 294 cm<sup>3</sup> de acetona y 73 cm<sup>3</sup> de agua.

5 Se añaden 15 g de un catalizador a base de hidróxido de paladio fijado sobre sulfato de bario a razón de 0,7% de paladio y se hace barbotear una corriente de hidrógeno durante una hora y media.

Se elimina seguidamente el catalizador por filtración, se lava con acetona y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

10 El residuo es recogido en agua y calentado al reflujó durante 1 hora. Se hiela, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recogen 31,92 g de 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidro naftaleno, p. de f. 175-182°C, IV (R = H).

15 El producto se presenta bajo forma de agujas incoloras, solubles en agua caliente, en los álcalis diluidos acuosos, en alcohol, poco solubles en éter, acetona y benceno, insolubles en cloroformo.

Análisis : C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> = 254,32

20 Calculado : C% 66,11 H% 8,72

Encontrado: 65,8 8,6

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 Etapa E: Acetato de la lactona enólica del ácido 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, V, (R' = -COCH<sub>3</sub>).

30 Se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno, 31,9 g de 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, IV, (R = H), en 121 cm<sup>3</sup> de



cloruro de acetilo y se calienta al reflujo durante 1 hora.

Se evapora seguidamente hasta sequedad bajo vacío y se obtienen 36,26 g de acetato de la lactona enólica del ácido 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, V, ( $R' = -COCH_3$ ).

El producto es utilizado tal como está para la etapa siguiente de la síntesis.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa F: 3-etilenodioxi 5-oxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VI ( $R_1 = R_2 = -CH_2CH_2-$   $R' = H$ ).

Se disuelven bajo atmósfera de nitrógeno 36,2 g de acetato de la lactona enólica del ácido 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, V, ( $R = -COCH_3$ ), en 350 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro.

Se enfría la solución obtenida entre -60° y -70°C y después se introducen en el espacio de 1 hora 244 cm<sup>3</sup> de una solución de bromuro de 4-etilenodioxi n-pentil magnesio 0,8 M y se agita durante 5 minutos a baja temperatura.

Se diluye con agua, se elimina el tetrahidrofurano por destilación bajo vacío y después se añaden 195 cm<sup>3</sup> de una solución de potasa metanólica al 10% y se calienta al reflujo durante 1 hora.

Se deja reposar durante una noche a la temperatura ambiente, se filtra y se lava con metanol.

El filtrado es extraído con cloruro de metileno, es lavado con agua, se seca y se evapora hasta sequedad.



bajo vacío y se obtiene un residuo del que un segundo tratamiento en una solución de potasa metanólica al 10%, idéntico al precedente, seguido de extracción con cloruro de metileno, permite aislar después de evaporación hasta sequedad bajo vacío 20,38 g de 3-etilenodioxi 5-oxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VI, ( $R_1 + R_2 = -CH_2CH_2-$ , y  $R' = H$ ) el cual, después de recristalización en éter isopropílico, funde a 109°C.

El producto se presenta bajo forma de prismas incolores, insolubles en agua, en los ácidos y álcalis diluïdos acuosos, solubles en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

El espectro I.R. en cloroformo muestra la presencia de una cetona conjugada a  $1.665\text{ cm}^{-1}$  para el grupo cetónico y a  $1.610\text{ cm}^{-1}$  para el doble enlace.

Espectro U.V. en etanol:

$$\lambda_{\text{max.}} \quad 251\text{ m}\mu \quad \epsilon = 14\ 850$$

Análisis :  $C_{21}H_{32}O_4 = 348,47$

Calculado : C% 72,37 H% 9,26

Encontrado: 72,2 9,2

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa G: 3,5-dioxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VII, ( $R' = H$ ).

Se introducen 19,38 g de 3-etilenodioxi 5-oxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VI, (con  $R_1 + R_2 = -CH_2-CH_2-$ ,  $R' = H$ ) en  $970\text{ cm}^3$  de ácido acético acuoso al 40% y se agita durante 1 hora a la temperatura interior de 60°C.

Se enfría seguidamente la mezcla de reacción a



la temperatura ambiente y se extrae con cloruro de metileno.

5 Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua, con una solución saturada de bicarbonato de sodio y después con agua hasta la neutralidad de las aguas de lavado, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

10 Se obtienen así 14,05 g de 3,5-dioxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VII, (R' : H) que se utiliza tal como está para la etapa siguiente de la síntesis.

El producto es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos usuales.

15 El espectro I.R. en cloroformo muestra la presencia de un grupo hidroxilo, de una cetona no conjugada a  $1.713\text{ cm}^{-1}$  y de una cetona conjugada,  $1.660\text{ cm}^{-1}$  para el grupo cetónico y  $1.607\text{ cm}^{-1}$  para el doble enlace.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapa H: 3,5-dioxo 17a beta-acetoxi, 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VII (R' = COCH<sub>3</sub>).

25 Se disuelven 2,3 g de 3,5-dioxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VII (R' = H) en 23 cm<sup>3</sup> de piridina anhidra, se añaden agitando bajo atmósfera de nitrógeno 9 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético y se mantiene la agitación durante 1 hora a la temperatura de 60°C.

Se vierte seguidamente la mezcla de reacción en agua helada, se agita durante 3 horas, después se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

30 La recristalización del residuo en una mezcla de éter isopropílico y de éter de petróleo (fracción que



destila entre 60°C y 80°C) en la proporción de 1:3, proporciona 1,771 g de 3,5-dioxo 17a beta-acetoxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, p. de f. 85°C, VII, (R' = -COCH<sub>3</sub>).

5 El producto se presenta bajo forma de agujas incoloras, insolubles en agua, en los ácidos y álcalis diluidos acuosos y solubles en la mayor de los disolventes orgánicos usuales.

10 El espectro I.R. en cloroformo muestra la presencia de una cetona conjugada a los valores 1.665 cm<sup>-1</sup> y 1.612 cm<sup>-1</sup> y de un acetato cuyo grupo carbonilo absorbe a 1.255 cm<sup>-1</sup>.

Espectro U.V. en etanol:

$$\lambda \text{ max. } 250 \text{ m}\mu \quad \epsilon = 15\,000$$

Análisis : C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> = 346,45

15 Calculado : C% 72,8 H% 8,73

Encontrado: 73 8,5

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 Etapas I: 3-pirrolidil 17a beta-acetoxi D-homo estra-3,5(10),9(11)-trieno, VIII, (R' = -COCH<sub>3</sub>).

25 Se introducen bajo atmósfera de nitrógeno 12,55 g de 3,5-dioxo 17a beta-acetoxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, VII, (R' = -COCH<sub>3</sub>) en 25 cm<sup>3</sup> de pirrolidina anhidra y se calienta agitando durante 1 hora a las proximidades de 85-90°C.

30 Se añaden seguidamente 250 cm<sup>3</sup> de metanol y después se hiela durante 15 minutos, se filtra con succión, se lava con metanol, se seca bajo vacío al abrigo de la luz y se obtienen 9,26 g de 3-pirrolidil 17a beta-acetoxi



D-homo estra-3,5(10)-trieno, p. de f. = 185-186°C, VIII  
(R' = -COCH<sub>3</sub>).

El producto se presenta en forma de agujas poco solubles en alcohol y solubles en cloroformo.

5 El espectro I.R. en el cloroformo muestra la presencia de un grupo enamina al nivel siguiente: 1.630 cm<sup>-1</sup>, 1.615 cm<sup>-1</sup> y 1.563 cm<sup>-1</sup>.

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Etapa J: 3-oxo 17a beta-acetoxi D-homo estra-5(10), 9(11)-dieno, IX, (R' = -COCH<sub>3</sub>).

Se disuelve bajo atmósfera de nitrógeno 9,15 g de 3-pirrolidil 17a beta-acetoxi D-homo estra-3,5(10),9(11)-trieno, VIII, (R' = COCH<sub>3</sub>) en 18,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético.

15 La solución obtenida es vertida seguidamente en agua y se agita durante 1 hora a las proximidades de 0°C.

Se filtra con succión, se lava, se seca y después se disuelve el residuo en el cloruro de metileno y se hace pasar por una columna de silicato de magnesio.

20 Se cristaliza el filtrado resultante en un mínimo de éter isopropílico y se obtienen 4,274 g de 3-oxo 17a beta-acetoxi D-homo estra-5(10),9(11)-dieno, p. de f. = 126°C, IX (R' = COCH<sub>3</sub>).

25 El producto se presenta bajo forma de agujas in solubles en agua, en los ácidos y álcalis diluïdos acuosos, solubles en alcohol, acetona, benceno y cloroformo.

Espectro U.V. en etanol

λ max. 240 mμ

ε = 19 400

321328

22 AB



Análisis :  $C_{21}H_{28}O_3 = 328,43$

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

Encontrado: 77,0 8,6

5 En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Etapa K: 3-oxo 17a beta-acetoxi D-homo estra-  
-4,9,11-trieno, X, (R' = -COCH<sub>3</sub>).

10 Se disuelve 1 g de 3-oxo 17a beta-acetoxi D-homo estra-5(10),9(11)-dieno, IX (con R' = -COCH<sub>3</sub>) en 100 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, después se añade una solución de 1,58 g de dicloro diciano p-benzoquinona en 50 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro y se agita la mezcla de reacción durante una noche bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente.

15 Se filtra, se trata el filtrado con una solución de tiosulfato de sodio 0,1N hasta la decoloración, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

20 Se cromatografía el residuo sobre silicato de magnesio con elución con cloruro de metileno con proporciones crecientes de acetona, que van desde 1 al 10%.

Se obtiene, después de evaporación hasta sequedad bajo vacío del eluato y recristalización en metanol, el 3-oxo 17a beta-acetoxi D-homo estra-4,9,11-trieno, p. de f. = 160°C, X, (R' = -COCH<sub>3</sub>).

25 El producto se presenta bajo forma de prismas insolubles en agua, en los ácidos y álcalis diluidos acuosos, solubles en metanol, etanol, éter, acetona, benceno y cloroformo.

30 El espectro I.R. en cloroformo muestra la presencia del sistema conjugado 1.653 cm<sup>-1</sup> y 1.583 cm<sup>-1</sup>.

26-I-66



Espectro U.V. en etanol:

$\lambda$  max. 337 m $\mu$   $\xi$  = 29 000

Análisis : C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> = 326,42

Calculado : C% 77,26 H% 8,03

5 Encontrado: 77,6 8,1

En lo que conoce la sociedad solicitante, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

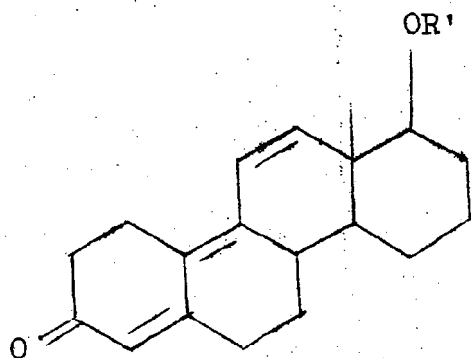
10 La saponificación de este producto por los métodos habituales, por ejemplo con sosa o potasa metanólicas, proporciona el alcohol correspondiente en 17a.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 14 de Junio de 1.965, bajo el número P.V. 20723, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

15 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:

21 1.- Un procedimiento de preparación de compuestos 3-oxo 17a beta-OR' D-homo ostra-4,9,11-triénicos, de la fórmula general siguiente:



en la que R' representa hidrógeno o un radical acilo de á  
 cido carboxílico inferior, caracterizado porque se condensa  
 un ester de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-heptenóico  
 sobre el 1,3-dioxo 2-metil ciclohexano, se transforma el  
 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carboalcoxi 3-oxo hexilo)-ciclohexano  
 resultante, con ayuda de un agente de ciclización en 1,6-dioxo  
 5-(2'-carboalcoxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno,  
 se somete este último compuesto a una hidrólisis ácida; después se reduce el  
 producto hidrolizado con ayuda de un borohidruro alcalino,  
 se efectúa una hidrogenación catalítica del 1 beta-hidroxi  
 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil 1,2,3,4,6,7,8,  
 8a-octahidronaftaleno resultante, se obtiene el 1 beta-hidroxi  
 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno,  
 que se transforma con ayuda de un cloruro de ácido en ester de la  
 lactona enólica del ácido 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil  
 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno, se hace reaccionar este  
 último compuesto con un cetal de un halogenuro de 4-oxo pentil  
 magnesio, después se efectúa un tratamiento del producto resultante  
 con un agente alcalino, se obtiene el 3-cetal correspondiente  
 del 3,5-dioxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo es-



tra-9-eno, que, después de hidrólisis ácida y esterificación, conduce al 3,5-dioxo 17a beta-aciloxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno, que se cicliza con ayuda de una amina secundaria en 3-N-alcohol amino 17a beta-aciloxi D-homo estra-3,5(10),9(11)-trieno, el cual después de hidrólisis ácida proporciona el 3-oxo 17a beta-aciloxi D-homo estra-5(10),9(11)-dieno que se transforma con ayuda de una p-benzoquinona sustituida en 3-oxo 17a beta-aciloxi D-homo estra-4,9,11-trieno y se saponifica, llegado el caso, este último compuesto.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ester de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-heptenóico utilizado es el ester metílico.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ester de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-heptenóico utilizado es el ester etílico.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación de un ester de alcohol inferior del ácido 5-oxo 6-heptenóico con el 1,3-dioxo 2-metil ciclohexano se efectúa en presencia de una base terciaria, como la piridina, la trietilamina o en presencia de una sal de las bases antes citadas o también en presencia de una mezcla de la base y de una de sus sales, tal como la mezcla clorhidrato de trietilamina y trietilamina.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de ciclización del 1,3-dioxo 2-metil 2-(6'-carboalcoxi 3'-oxo hexilo) ciclohexano es el acetato de piperidina y se opera en benceno caliente.



6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis ácida del 1,6-dioxo 5-(2'-carboalcoxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno se efectúa con ayuda de un ácido mineral fuerte, tal como el ácido clorhídrico concentrado.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el borohidruro empleado para reducir el 1,6-dioxo 5-(2'-carboxi)-etil 8a-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno es un borohidruro alcalino, tal como el borohidruro de sodio o de potasio.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación del 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil 1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidronaftaleno se efectúa en presencia de un catalizador a base de paladio.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el cloruro de ácido utilizado para transformar el 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno es un cloruro de ácido carboxílico inferior, tal como el cloruro de acetilo.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el cetal del halogenuro de 4-oxo pentil magnesio que se hace reaccionar con el ester de la lactona enólica del ácido 1 beta-hidroxi 5-(2'-carboxi)-etil 6-oxo 8a beta-metil decahidronaftaleno es el bromuro o el yoduro de 4-etilenodioxi pentil magnesio y se opera en tetrahidrofurano a baja temperatura.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento alcalino del producto de condensación obtenido según la reivindicación 10



se realiza con una base alcalina en solución acuosa o hidroalcohólica, tal como la sosa o la potasa acuosas o metanólicas.

5 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis ácida del 3-cetal 5-oxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno se realiza con ayuda de ácido acético o de ácido clorhídrico en presencia de agua.

10 13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la esterificación del 3,5-dioxo 17a beta-hidroxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno se realiza con ayuda de anhídrido acético operando en piridina.

15 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la amina secundaria utilizada para la ciclización del 3,5-dioxo 17a beta-aciloxi 4,5-seco D-homo estra-9-eno es la pirrolidina o una pirrolidina sustituida.

20 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis ácida del 3-pirrolidil 17a beta-aciloxi D-homo estra-3,5(10),9(11)-trieno se efectúa en una solución acuosa de ácido carboxílico alifático inferior, tal como el ácido acético o el ácido propiónico.

25 16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la p-benzoquinona sustituida utilizada para transformar el 3-oxo 17a beta-aciloxi D-homo estra-5(10),9(11)-dieno en derivado triénico es la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona y se opera en benceno a la temperatura ambiente.

30 17.- Un procedimiento de preparación de compues

321328

22 ABR



tos 3-oxo 17a beta-OR' D-homo estra-4,9,11-triénicos.

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.

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

Madrid, 22 ABR 1966

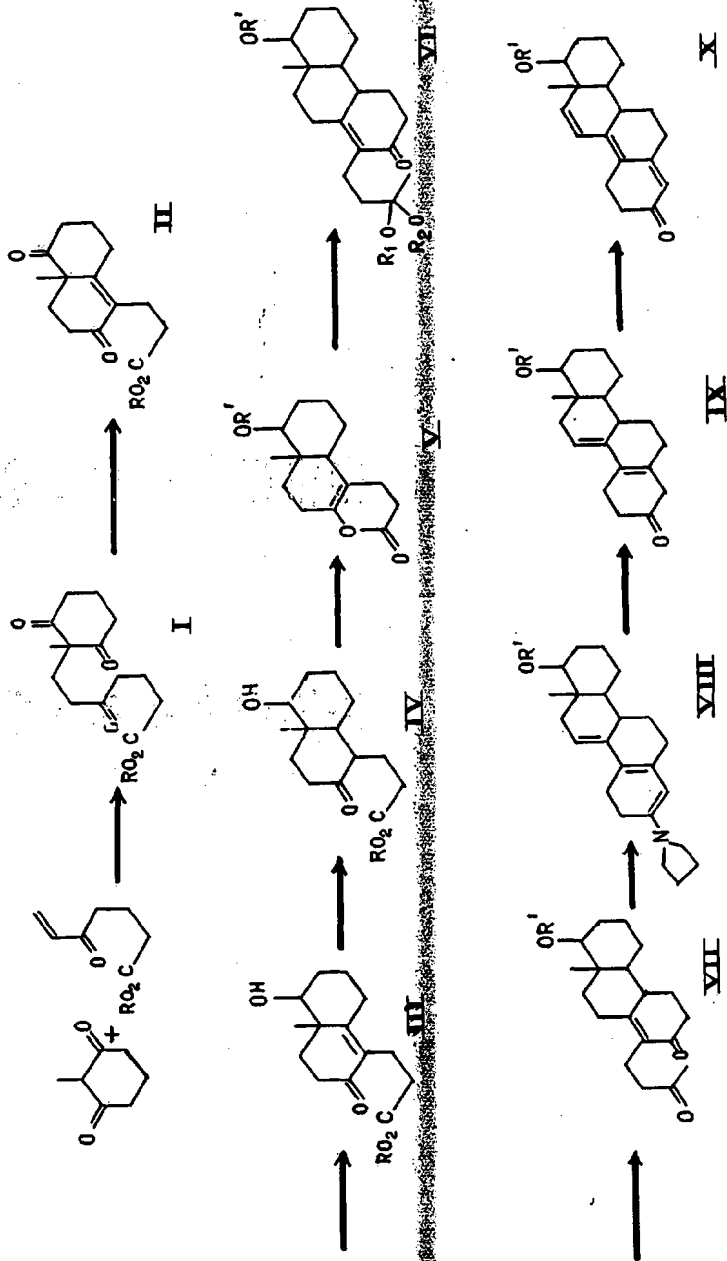
P. A.

Alberto de Ezabury  
Por Poder.

G.D.S.

26-I-66

321328



ESCALA VARIABLE

Alfredo de Escalante  
 Por FAVOR