



327372

327372

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 PREPARACION DEL 3-OXO 13 BETA-ETIL 17 ALFA-ETINIL 17 BETA-HIDROXI GONA-4,9,11-TRIEÑO"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de un nuevo derivado esteróide in saturado, a saber el 3-oxo 13 beta-etil 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno.

5 Dicho compuesto está dotado de propiedades fisiológicas útiles y ejerce especialmente una actividad progestomimética considerable con dosis pequeñas; con dosis más elevadas, manifiesta una acción anti-estrógena y una acción antagonista de la de los progestomiméticos.

10 El procedimiento, objeto del invento, cuyo esque

327372

11 JUN 1966



327372

ma de reacción figura en el diagrama anejo, está caracte-
rizado esencialmente porque se somete al 3-etilenodioxi
13 beta-etil 17-oxo gona-4,9,11-trieno, II, a la acción
de un agente de etinilación y después se efectúa la hidró-
5 lisis ácida del derivado 17-etinilado, III, obtenido como
intermedio.

Como agente de etinilación, se puede utilizar
un halogenuro, tal como el cloruro, el bromuro o el yodu-
ro, de etinil magnesio o un acetiluro alcalino, o también
10 acetileno operando en presencia de un alcoholato terciario
o de un amiduro de metal alcalino o alcalinotérreo.

La hidrólisis del derivado 17-etinilado, III,
se puede efectuar, por ejemplo, con ayuda de ácido acético
o clorhídrico acuoso, se opera a la temperatura ambien-
15 te.

Bien entendido, es igualmente posible preparar
el 3-oxo 13 beta-etil 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi go-
na-4,9,11-trieno según el procedimiento descrito en la so-
licitud de patente española nº. 321.259, haciendo reaccio-
20 nar una p-benzoquinona sustituida con el 3-oxo 13 beta-etil
17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi gona-5(10), 9(11)-dieno cu-
ya función cetona en la posición 3 ha sido previamente
protegida bajo forma de un cetal o de una enamina.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento pe-
25 ro sin limitarlo.

Ejemplo I : Preparación del 3-oxo 13 beta-etil
17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi go-
na-4,9,11-trieno, I (variante a).

Etapas A : 3-etilenodioxi 13 beta-etil 17 alfa-eti-
30 nil 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno,
III.

327372

327372



Se mezclan, bajo agitación, 150 cm³ de tetrahi-
drofurano y 50 cm³ de una solución etérea de bromuro de
metilmagnesio 1,95 N, se calienta a 40-45°C, se hace pa-
sar una corriente de acetileno durante 3 horas y 30 minu-
5 tos, se añaden 1,235 g de 3-etilenodioxi 17-oxo 13 beta-
-etil-gona-4,9,11-trieno, II, en solución en 25 cm³ de
tetrahidrofurano y se agita la mezcla de reacción durante
10 minutos a 45°C; se enfría a la temperatura ambiente y
se abandona durante 48 horas hacia +10°C, después se vier-
te la mezcla en una solución saturada y helada de cloruro
de amonio y se extrae con cloruro de metileno; las fases
orgánicas reunidas son lavadas con agua, son secadas so-
bre sulfato de sodio y son evaporadas hasta sequedad; se
obtienen 1,50 g de 3-etilenodioxi 13 beta-etil 17 alfa-eti-
15 nil 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno, III, al que se
utiliza tal como está en la etapa siguiente.

En lo que se sabe, este producto no está descri-
to en la bibliografía.

Etapa B : 3-oxo 13 beta-etil 17 alfa-etinil ___
20 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno, I.

Se disuelven 1,50 g del producto obtenido en la
etapa A en 150 cm³ de metanol, se añaden 15 cm³ de ácido
acético y 7,5 cm³ de agua y se abandona durante 1 hora a
la temperatura ambiente; se vierte la mezcla de reacción
25 en 1.500 cm³ de agua, se añade bicarbonato de sodio hasta
la neutralidad y se extrae con cloruro de metileno; las
fases orgánicas reunidas son lavadas con agua, son seca-
das sobre sulfato de sodio y son evaporadas hasta sequed-
dad; se obtienen 1,296 g de producto bruto que se cromato-
30 grafía sobre gel de sílice y se eluye con cloruro de meti-

18-V-66

327372



leno con 2% de acetona; después de evaporación del eluato, el residuo es recogido en cloruro de metileno, es fijado sobre silicato de magnesio y es eluido con cloruro de metileno con 1% de acetona; se obtienen 782 mg de producto que se purifica por recristalización en acetato de etilo, y después en la mezcla de benceno y ciclohexano (1:1); se obtiene así el 3-oxo 13 beta-etil 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno, I, bajo forma de un producto sólido, que funde a 154°C, su α / D es de +84,6° ($c = 0,41\%$, en etanol).

Análisis : $C_{21}H_{24}O_2 = 308,4$

Calculado : C% 81,78 H% 7,84

Encontrado: 81,8 7,8

Espectro U.V. en etanol.

15 λ max. a 239-240 $m\mu$ $\xi = 5\ 920$
Inflexion hacia 272 $m\mu$ $\xi = 3\ 450$
 λ max. a 344 $m\mu$ $\xi = 29\ 850$

En lo que se sabe, este producto no está descrito en la bibliografía.

20 El producto de partida, el 3-etilenodioxi 17-oxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno, puede ser obtenido como sigue:

Se introducen 1.745 mg de 3,17-dioxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno (obtenido según el procedimiento descrito en la solicitud de patente española n.º. 321.259) y 262 mg de ácido oxálico anhidro en 8,7 cm^3 de glicol y 87 cm^3 de 1,2-dicloroetano anhidro y se calienta a reflujo durante 6 horas. El dicloroetano condensado es desecado sobre gel de sílice antes de ser reciclado.

30 Se enfría seguidamente, después se vierte en

327372



agua saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con cloro de metileno.

Se lavan los extractos con agua, se secan, se evaporan hasta sequedad, y se obtiene un residuo que se cromatografía sobre 70 g de alúmina, con elución con mezcla de benceno y ciclohexano (1:1). Este eluato es evaporado hasta sequedad y el residuo empastado en éter proporciona 1.051 mg (o sea un rendimiento de 52%) de 3-etilenodioxo 17-oxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno, p. de f. = 150-151°C.

Este producto se presenta bajo forma de agujas incoloras poco solubles en alcohol y éter, solubles en benceno y cloroformo.

Espectro I.R. (cloroformo): Muestra la presencia de dobles enlaces conjugados con banda a 6,18 μ

Espectro U.V. (etanol)

$$\lambda \text{ max. } 302 \text{ m}\mu \quad E \begin{matrix} 1\% \\ 1\text{cm} \end{matrix} = 930 \quad \left\{ \begin{matrix} 30 \\ 300 \end{matrix} \right.$$

En lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo II : Preparación del 3-oxo 13 beta-etil 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno, I, (variante b).

Se introducen 30 cm³ de una solución toluénica N de ter-amilato de sodio en 270 cm³ de benceno anhidro, se calienta la mezcla puesta bajo atmósfera de nitrógeno a 60°C, después se hace borbotear el acetileno durante media hora. Después de enfriamiento a la temperatura ambiente, se introducen, agitando, 50 cm³ de una solución bencénica de 2,95 g de 3-etilenodioxo 13 beta-etil 17-oxo go-

18-V-66

327372

11 JUN



na-4,9,11-trieno, II. Se agita la mezcla de reacción durante 2 horas haciendo pasar por ella una corriente de acetileno. Se vierte seguidamente en agua, se acidifica por adición de ácido acético, se abandona durante 1 hora
5 a la temperatura ambiente, después se neutraliza por adición de bicarbonato de sodio y se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad bajo vacío.

Se obtiene el 3-oxo 13 beta-etil 17 alfa-etinil
10 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno I, p. de f. = 154°C, idéntico al producto del ejemplo precedente.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 1 de Junio de 1.965, bajo el número P.V. 19090, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
15 vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

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:

20 1.- Un procedimiento de preparación del 3-oxo 13 beta-etil 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno, caracterizado porque se somete al 3-etilenodioxo 17-oxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno a la acción de un
24 agente de etinilación, y después se efectúa la hidrólisis

327372 11 JUN



ácida del derivado 17 alfa-etinilado obtenido como inter-
medio.

2.- Un procedimiento de preparación del 3-oxo
13 beta-etil 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-
5 -trieno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede, representado en los dibujos que se acompañan y pa-
ra los fines que se han especificado.

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

Madrid, 11 JUN 1966

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

G.D.S.

18-V-66

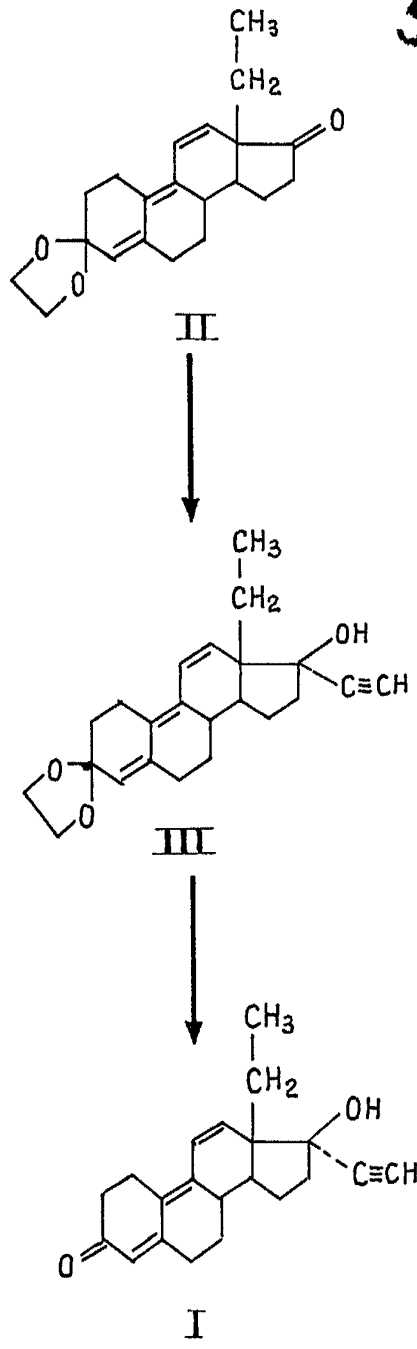
327372

HOJA UNICA



1952

327372



ESCALA VARIABLE