



332543

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

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

formulada el 21 de Octubre de 1.966, con el número 332.543

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, esta-
blecida en 35 bd. des Invalides, París, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 3-OXO 11 BETA-R ESTRA-4,9-
DIENOS"

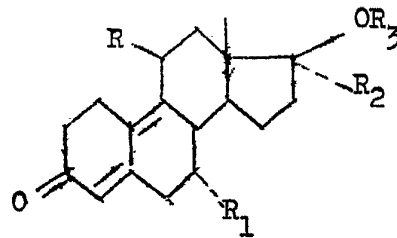
=====

El presente invento se refiere a un procedimien-
to de preparación de nuevos derivados esteroides sustitui-
dos en posición 11.

5 El invento tiene más particularmente como obje-
to un procedimiento de preparación de 3-oxo 11 beta-R es-
tra-4,9-dienos, de fórmula general I



5



I

10

en la que R representa un radical alcohiloxi, alcohiltio, aralcohiloxi, azido, o tio; R_1 representa hidrógeno o un radical alcoholo; R_2 representa hidrógeno o un radical alquinilo sustituido o no sustituido; R_3 representa hidrógeno o un radical acilo derivado de un ácido carboxílico.

15

Se sabe que el alcohol en posición 11 en los derivados esteroides es relativamente poco reactivo, a causa especialmente de su impedimento estérico. Se llega sin embargo a esterificar en ciertas condiciones bien determinadas y con agentes acilantes enérgicos.

20

Sin embargo no se conocían hasta ahora éteres de este alcohol, que permanece inerte en las condiciones clásicas de esterificación. Ocurría lo mismo con las funciones tioeter y azido.

25

Sin embargo, se ha encontrado ahora que los derivados esteroides 3-oxo 11 beta-hidroxi gona-4,9-dienicos sometidos a la acción de un alcohol, de un mercaptano, del sulfuro de hidrógeno o de aziduro de metal alcalino y en presencia de un ácido fuerte, conducen a productos de fórmula general I. Esta comprobación inesperada ha permitido la elaboración de un procedimiento que deja paso a estructuras inéditas en la química de los esteroides y per-

30

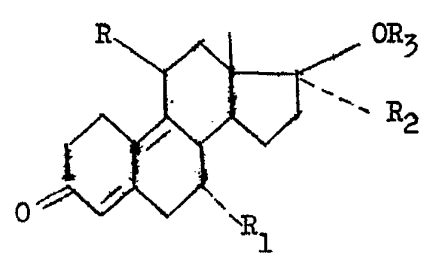
25-X-66



mite la preparación de derivados que presentan propiedades fisiológicas interesantes. Los compuestos de fórmula general I manifiestan en particular efectos endocrinos y/o metabólicos, en un grado generalmente superior al de los compuestos 11-hidroxiados de la misma estructura.

Así, por ejemplo, el 3-oxo 11 beta-n-butiltio 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra 4,9-dieno, el 3-oxo 11 beta-ter-butiloxi 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno y el 3-oxo 11 beta-tio 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno ejercen una actividad hipocolesterolemizante importante así como una acción estrogénica y una acción inhibidora frente a las gonadotropinas hipofisarias.

El procedimiento de preparación de derivados esteroideos sustituidos en la posición 11 de fórmula general I:



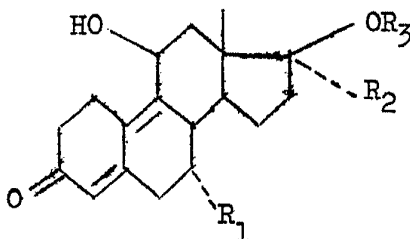
I

en la que R representa un radical alcohiloxi, alcohiltio, aralcohiloxi, azido o tio; R₁ representa hidrógeno o un radical alcohilo; R₂ representa hidrógeno o un radical alquinilo sustituido o no; y R₃ representa hidrógeno o un radical acilo derivado de un ácido carboxílico, está caracterizado porque se somete a un 3-oxo 11 beta-hidroxi



estra-4,9-dieno de fórmula general:

5



II

10 en la que R₁, R₂ y R₃ mantienen la significación antes ci-
 tada, a la acción de un alcohol alifático o arilalifático,
 de un alcoholmercaptano, de un aziduro de metal alcalino
 o del ácido sulfhídrico, a la temperatura ordinaria, en pre-
 15 sencia de un ácido fuerte, y se obtiene el derivado este-
 roide buscado.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento,
 pero sin limitarlo.

Ejemplo I: Preparación del 3-oxo 11 beta-tio
17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-
 20 4,9-dieno.

Se disuelven 3 g de 3-oxo 11 beta, 17beta-dihí-
 droxi 17alfa-etinil estra-4,9-dieno en 30 cm³ de cloruro
 de metileno que contiene 1,5 g de sulfuro de hidrógeno por
 cada 100 cm³ de solución. Se añaden 1,5 cm³ de ácido per-
 25 cloriro al 65% y se agita la mezcla durante 2 minutos a
 la temperatura ordinaria. La solución es seguidamente la-
 vada con agua, secada y filtrada. Se la lleva a sequedad.

Se purifica el producto bruto por cromatogra-
 fía sobre gel de sílice y se obtienen 0,600 g de producto
 30 que cristaliza por recogida con eter isopropílico.



El 3-oxo 11 beta-tio 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estera-4,9-dieno se presenta bajo forma de un compuesto sólido, cristalizado, soluble en acetona, benceno y cloroformo. Su punto de fusión, p. de f. = 190°C. Su poder rotatorio es de $[\alpha]_D^{20} = +184,5^\circ$ ($c = 0,5\%$, en dioxano).

Espectro U.V. (etanol):

	λ max. 215 $m\mu$	E	1%	=	173
		1cm			
	inflex. hacia 235 $m\mu$	E	1%	=	145
10		1cm			
	λ max. 308 $m\mu$	E	1%	=	570
		1cm			

Espectro R.M.N.

pico 18 Me a 72,5 Hz
 15 etinilo a 147 Hz
 -SH a 122 Hz
 H_{11} triple a 260, 267 y 271 Hz.

Análisis: $C_{20}H_{24}O_2S = 328,45$

Calculado: C% 73,12 H% 7,37

20 Encontrado: 73,20 7,4

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

Ejemplo II: Preparación del 3-oxo 11 beta-n-butiltio 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estera-4,9-dieno.

25

Se disuelven 500 mg de 3-oxo 11 beta, 17beta-dihidroxi 17alfa-etinil estera-4,9-dieno en 50 cm³ de cloruro de metileno. Se añaden 1,6 cm³ de n-butilmercaptano y después 0,25 cm³ de ácido perclórico al 32%. Se agita durante
 30 2 minutos a la temperatura del laboratorio. Se añade segui

25-X-66



damente un volumen igual de agua. Después de agitación, la fase orgánica es decantada, lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y llevada a sequedad bajo vacío.

5 El residuo seco que pesa 667 mg es purificado por cromatografía sobre gel de sílice. Se separan de esta manera 210 mg de producto puro que cristaliza en éter isopropílico.

10 El 3-oxo 11 beta-n-butil-tio 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno se presenta bajo la forma de un compuesto sólido incoloro, soluble en acetona, benceno y cloroformo. Su punto de fusión es; p. de f. = 140°C.

Espectro U.V. (Etanol):

15 inflex. hacia 238-239 m μ E 1% = 123
lcm
max. 304 m μ E 1% = 470
lcm

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

20 De una manera análoga y procediendo de acuerdo con el procedimiento del invento, se hace reaccionar ter-butanol con 3-oxo 11 beta, 17beta-dihidroxi 17alfa-etinil estra-4,9-dieno y se obtiene 3-oxo 11 beta-ter-butiloxi 17alfa-etinil 17beta-hidroxi estra-4,9-dieno, que funde hacia 100°C.

25 Espectro U.V. (Etanol):

max. 231-232 m μ E 1% = 134
lcm
302 m μ E 1% = 412
lcm

30 En lo que se sabe, este compuesto no está des-



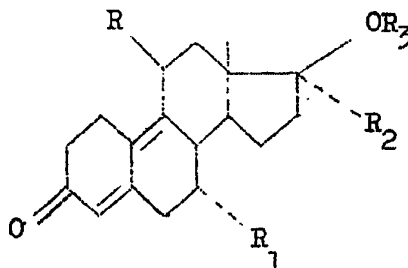
crito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 1 de Marzo de 1.966, bajo el número PV 51506, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

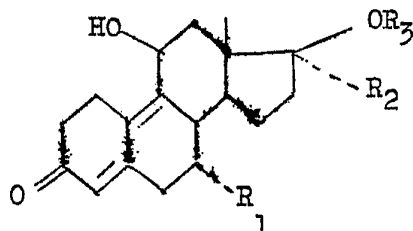
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 1. - Procedimiento de preparación de 3-oxo 11 beta-R estra-4,9-dienos de fórmula general



en la que R representa un radical alcoholoxi, alcoholtilio, aralcoholoxi, azido o tio; R₁ representa hidrógeno o un radical alcoholo; R₂ representa hidrógeno o un radical alquinilo, sustituido o no sustituido; R₃ representa hidrógeno o un radical acilo derivado de un ácido carboxílico, caracterizado porque se somete a un 3-oxo 11 beta-hidroxi estra-4,9-dieno de fórmula general

16-VI-67.



en la que R_1 , R_2 y R_3 conservan la significación antes ci
 tada, a la acción de un alcohol alifático o arilalifático,
 de un alcohol mercaptano, de un aziduro de metal alcalino
 o del ácido sulfhídrico, a la temperatura ordinaria, en
 5 presencia de un ácido fuerte, y se obtiene el derivado
 esteroide buscado.

2.- Procedimiento de preparación de 3-oxo
 11 beta-R estra-4,9-dienos.

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

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

Madrid,

24 JUN. 1967

P. A.

Alberto de Eizaburu
 Por Efecto

G.D.S.

25-X-66