

334801



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

e nombre de ROUSSEL UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

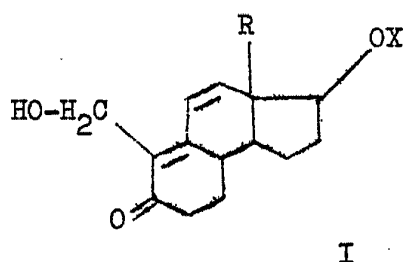
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DES-A ESTEROIDES"

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos compuestos tricíclicos sustituidos, y más particularmente un procedimiento de preparación de derivados ciclopentanopolihidronaftalénicos, los cuales, para mayor facilidad, serán designados en lo que sigue por la nomenclatura utilizada habitualmente en la química de los esteroides, es decir que sus nombres se derivarán de los nombres de los compuestos tetracíclicos



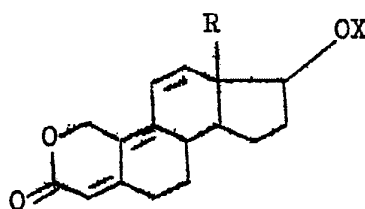
correspondientes, haciéndolos preceder por el prefijo "des-A".

Los derivados "des-A" esteroides obtenidos por el procedimiento del invento están representados por la fórmula general I



en la que R es hidrógeno, un radical alcohilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono y especialmente el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, X es hidrógeno, un alcohilo inferior o un radical acilo de ácido orgánico.

Estos compuestos son útiles especialmente como intermedios en la síntesis de otros derivados esteroides, tales como por ejemplo los derivados 2-oxa esteroides de fórmula general:



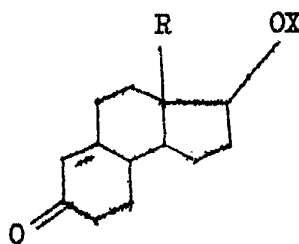
en la que R y X conservan la significación antes citada y cuyo procedimiento de preparación constituye el objeto de una solicitud de patente del mismo día nº 334.803.

El procedimiento de preparación de estos compuestos está caracterizado principalmente porque se hace



actuar a un agente de formilación sobre un 5-oxo 13 beta-R,  
17 beta-OX des-A 9-goneno de fórmula II:

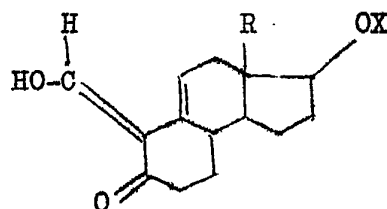
5



II

10 manteniendo R y X, aquí y en lo que sigue, la significa-  
ción antes citada, se obtiene una 10-hidroximetileno eno-  
na de fórmula III

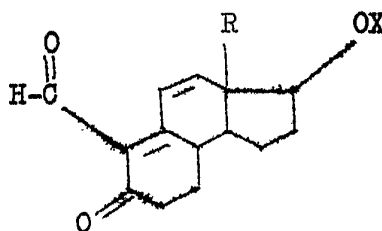
15



III

la cual, bajo la acción de un agente de deshidrogenación  
conduce a la formil dienona de fórmula IV:

20

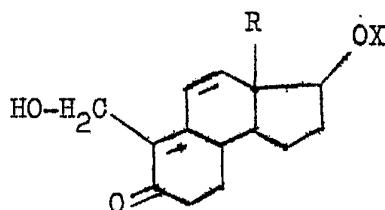


25

IV

de la cual se reduce selectivamente el aldehído en alcohol  
con ayuda de un borohidruro alcalino y se obtiene la hidro-  
ximetil dienona de fórmula I buscada:

29.3.67.



5

I

La formilación se realiza preferentemente por el método de Vilsmeier Haack Ber. 60 B, 119, (1927). Se utiliza por ejemplo el complejo de dimetilformamida-oxicloruro de fósforo, pero es evidente que pueden ser igualmente convenientes otros complejos que emplean otras formamidas sustituidas tales como por ejemplo la N-metil N-fenilformamida o N-piperidino N-metilformamida con otros agentes de cloración tales como por ejemplo fosgeno, pudiendo ser convenientes igualmente el cloruro de sulfurilo o el pentacloruro de fosforo.

La reacción se efectúa en el seno de un disolvente orgánico tal como por ejemplo cloruro de metileno, trabajando a la temperatura ambiente o en las proximidades de la temperatura ambiente.

La deshidrogenación de la 10-hidroximetileno enona, III, se efectúa con ayuda de una p-benzoquinona sustituida y especialmente de la 2,3-dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona o también con ayuda de otras quinonas tales como 2,3-dibromo 5,6-diciano p-benzoquinona, 2,3,5,6-tetracloro p-benzoquinona, 2,3-diciano 5-cloro p-benzoquinona, y 2,3-diciano p-benzoquinona. Se trabaja convenientemente en dioxano.

Esta reacción es conducida generalmente a la temperatura ambiente o en las proximidades de la temperatura ambiente.

ra ambiente bajo atmósferas de un gas inerte, por ejemplo bajo nitrógeno.

El borohidruro alcalino utilizado en la reducción selectiva de la función aldehído del compuesto dienico, IV, es preferentemente el borohidruro de sodio o de potasio; se trabaja en un disolvente tal como dioxano acuoso enfriando ligeramente y utilizando la cantidad teórica de borohidruro.

Una variante del procedimiento descrito consiste en utilizar, en lugar de la cetona tricíclica de partida de fórmula II, la enamina correspondiente, por ejemplo la pirrolidil-enamina, la que se condensa con anhídrido mixto formil-acético, y después se somete el producto resultante a hidrólisis, para obtener la 10-hidroximetileno enona de fórmula III, con la cual se prosigue la síntesis como anteriormente.

Los productos de partida del presente procedimiento, los 5-oxo 13beta-R 17-beta-OX des-A 9-gonenos se pueden obtener por ejemplo según los procedimientos descritos en las patentes francesas 1234.734, 1.257.033 y 1.365.257.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, pero sin presentar carácter limitativo.

Ejemplo I : Preparación del 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9,11-gonadieno (ó 5-oxo 10-hidroximetil 17beta-benzoiloxi des-A 9,11-estradieno).

29.3.67.



Etapa A: 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-metil  
17beta-benzoiloxi des-A 9(11)-goneno  
(6 5-oxo 10-hidroximetileno 17beta-  
-benzoiloxi des-A 9(11)-estreno)

5 En 6,2 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida anhidra, se introducen gota a gota, agitando a la temperatura ambiente; 15 cm<sup>3</sup> de oxiclорuro de fósforo anhidro y se abandona la solución durante 2 horas.

10 Por otra parte, se ponen en suspensión 3 g de 5-oxo 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9-goneno (descrito en la patente francesa 1.234.734) en 3 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno.

15 Una vez llevada a 16°C la temperatura de la suspensión, se introducen en ésta bajo fuerte agitación, sin sobrepasar los 20°C, 6 cm<sup>3</sup> del complejo de oxiclорuro de fosforo-dimetilformamida anteriormente preparado y se agita durante 10 minutos.

20 Se vierte seguidamente la mezcla de reacción en agua helada, se agita durante algunos minutos, se extrae con benceno y después con eter y se lavan los extractos con agua. Se decanta, se añaden 2 cm<sup>3</sup> de ácido formico y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente una hora y media. Se lava la solución obtenida con una solución acuosa de ácido tartarico, con agua, con carbonato de potasio al 5% en agua, y después con agua.

25 Se aísla seguidamente el producto esperado por lavados con una solución acuosa helada de potasa 0,28 N. Después de acidificación, con ácido sulfurico de pH 3-4, de la sal de potasio, de extracción con eter, de secado y 30 de evaporación del disolvente, se obtiene un residuo que



cristaliza por adición de etanol.

Después de recristalización en isopropanol con 10% de agua, se aísla el 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-  
-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9(11)-goneno puro, p. de f.  
5 = 129-130°C, con un rendimiento de 34%.

El producto es insoluble en agua y en ácidos diluidos acuosos, poco soluble en alcoholes en frío y en eter isopropilico, soluble en alcalis diluidos acuosos, al  
coholes en caliente, eter, cloroformo, cloruro de metileno,  
10 tolueno y acetato de etilo; da una reacción de color azul intenso con el cloruro ferrico.

Análisis :  $C_{22}H_{24}O_4 = 352,41$

Calculado : C% 74,97 H% 6,86 O% 18,16

Encontrado: 75,0 7,0 18,1

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

Etapa B: 5-oxo 10-formil 13beta-metil 17beta-  
-benzoiloxi des-A 9,11-gonadieno.

Se disuelven, a la temperatura ambiente, 10,6  
20 g de 5-oxo 10-hidroximetileno 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9(11)-goneno en 106 cm<sup>3</sup> de dioxano anhidro, se enfría ligeramente, se añaden, en el espacio de algunos minutos, 7,15 g de 2,3 dicloro 5,6-diciano p-benzoquinona y se agita la mezcla de reacción, bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora.  
25

Se filtra, se lava la parte insoluble con cloruro de metileno, se vierte el filtrado en agua y se extrae con eter.

Se lavan los extractos sucesivamente con una  
30 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con una  
29.3.67.

25 001



solución de sosa 1 N, después con agua y con agua salada.

Se seca, se destila bajo vacío y se cristaliza el residuo triturándolo en éter.

Se filtra con succión y se obtienen 4,14 g de  
 5 5-oxo 10-formil 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A  
 9,11-gonadieno, o sea 39%, y el cual, después de recrista-  
 lización en etanol, funde a 137-138°C, /  $\alpha$  /  $D$  = - 62,3°  
 ( $c$  = 0,94% en cloroformo).

Espectro I.R. : (cloroformo).

- 10 - CHO a 1690  $\text{cm}^{-1}$  y CH a 2750  $\text{cm}^{-1}$   
 - C=O a 1665  $\text{cm}^{-1}$   
 - C=C a 1593  $\text{cm}^{-1}$  y 1543  $\text{cm}^{-1}$   
 - benzoato a 1715  $\text{cm}^{-1}$  y 1279  $\text{cm}^{-1}$

Espectro U.V. : 1) dioxano

- 15  $\lambda$  max. a 230  $\text{m}\mu$   $\epsilon$  = 19 000  
 y 303-304  $\text{m}\mu$   $\epsilon$  = 21 000  
 2) etanol y sosa N/10  
 $\lambda$  max. a 231  $\text{m}\mu$   $\epsilon$  = 21 000  
 y 259  $\text{m}\mu$   $\epsilon$  = 14 000  
 20 y 333  $\text{m}\mu$   $\epsilon$  = 7 900

Análisis :  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4$  = 350,40

Calculado : C% 75,40 H% 6,33

Encontrado : 75,7 6,5

25 El producto es poco soluble en alcohol y éter,  
 y es soluble en cloroformo.

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

30 Etapa C: 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-metil 17beta  
-benzoiloxi des-A 9,11-gonadieno (o 5-oxo  
10-hidroximetil 17beta-benzoiloxi des-A  
9,11-estradieno).

29.3.67.



Se disuelven a la temperatura ambiente 4,63 g de 5-oxo 10-formil 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9,11-gonadieno en una mezcla de 46 cm<sup>3</sup> de dioxano anhidro y 4,6 cm<sup>3</sup> de agua, se enfria hasta las proximidades de 5°C y se introducen lentamente, agitando bajo atmósfera de nitrógeno, 0,141 g de borohidruro de sodio.

Se mantiene la agitacion durante una media hora, se vierte seguidamente la mezcla de reaccion en agua y se extrae con cloruro de metileno.

Se lavan los extractos con agua y después con agua salada, se seca y se destila hasta sequedad bajo vacío.

Se disuelve el residuo en la cantidad mínima de la mezcla de benceno-acetato de etilo (2-3) y se cromatografía sobre gel de silice con la misma mezcla de disolventes.

Se obtiene un producto cristalizado el cual, después de recristalización en acetato de etilo al que se ha añadido eter, proporciona 2,6 g de 5-oxo 10-hidroxi metil 13 beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9,11-gonadieno, o sea un rendimiento de 56%, p. de f. = 134-135°C, /  $\alpha$  /  $D$  = -69,2° ( $c$  = 0,9 %, en cloroformo).

El producto es insoluble en agua, poco soluble en eter, y soluble en alcohol y cloroformo.

Espectro I.R. (cloroformo)

- C=O y C=C a 1645 cm<sup>-1</sup> y 1605 cm<sup>-1</sup>
- OH asociado entre 3560 y 3400 cm<sup>-1</sup>

Espectro U.V. en etanol

$\lambda$  max. 230 m $\mu$                      $\epsilon$  = 15 050  
 $\lambda$  max. 285 m $\mu$                      $\epsilon$  = 25 500

29.3.67.



Análisis :  $C_{22}H_{24}O_4 = 352,41$

Calculado : C% 74,97 H% 6,86

Encontrado: 74,8 6,8

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

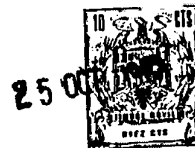
Ejemplo II : Preparación del 5-oxo 10-hidroxi-  
13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A  
9(11)-goneno (ó 5-oxo 10-hidroxi-  
17beta-benzoiloxi des-A 9(11)-estre-  
10 no) a partir de la enamina del 5-oxo  
13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A  
9-goneno.

15 Se disuelve 1 g de 5-pirrolidil 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 5(10),9(11)-gonadieno, descrito en la patente francesa 1.271.997, en 5 cm<sup>3</sup> de dioxano anhidro, se enfría la solución hasta la temperatura de 10°C, se añaden 0,37 cm<sup>3</sup> de trietilamina y después se introducen gota a gota 0,9 cm<sup>3</sup> de anhídrido mixto formil-acético (J. A. C. S. 61, 3355 (1939)).

20 Se agita la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante una media hora a las proximidades de 10°C, se añaden 2 cm<sup>3</sup> de agua y se prosigue la agitación, en total durante 2 horas. Se vierte en agua, se extrae con eter, se lavan los extractos con agua, con una solución  
25 acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución helada de sosa N/10.

Se acidifica con ácido clorhídrico, se extrae con eter y se lavan los extractos igual que precedentemente terminando con agua.

30 Se seca, se filtra, se evapora hasta sequedad,



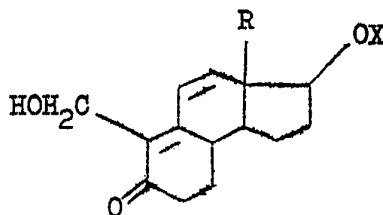
se cristaliza el residuo en etanol y se obtienen 0,17 g de 5-oxo 10-hidroxi metileno 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9(11)-goneno, p. de f. = 129-130°C.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 23 de Diciembre de 1.965, bajo el número P.V. 43565, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### N O T A

10 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.- Un procedimiento de preparación de los derivados des-A esteroides de fórmula general

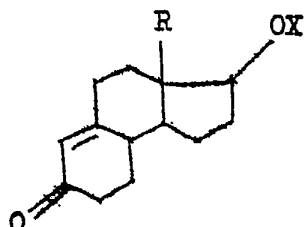


15 en la cual R es hidrógeno, un radical alcohilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono y especialmente el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, X es hidrógeno, un alcohilo inferior o un radical acilo de ácido orgánico, caracterizado porque se hace actuar a un

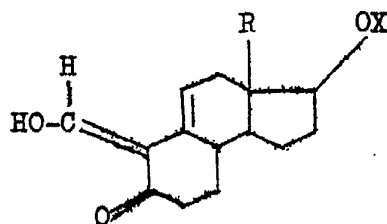
18



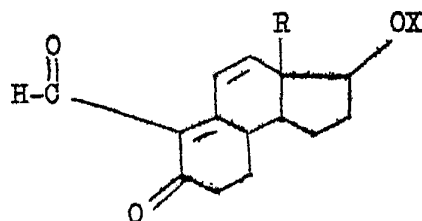
agente de formilación sobre un 5-oxo 13beta-R 17beta-OX  
des-A 9-goneno de fórmula



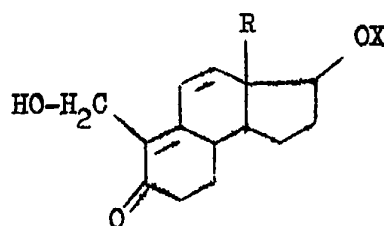
5 manteniendo R y X aquí y en lo que sigue la significación  
antes citada, se obtiene una 10-hidroximetileno enona de  
fórmula



la cual bajo la acción de un agente de deshidrogenación  
conduce a la formil dienona de fórmula



10 de la cual se reduce selectivamente el aldehído en alcohol  
con ayuda de un borohidruro alcalino y se obtiene la hi-  
droximetil dienona buscada de fórmula



2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque en una variante del mismo la cetona tricíclica de partida es reemplazada por la enamina correspondiente, y especialmente por la pirrolidil-enamina, a la que se condensa con el anhídrido mixto formil-acético, y después se somete al producto resultante a hidrólisis para obtener la 10-hidroximetileno enona correspondiente, con la cual se prosigue la síntesis igual que anteriormente.

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la formilación se efectúa según el método de Vilsmeier Haack.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3 caracterizado porque la formilación se obtiene por acción del complejo oxiclórico de fosforo-dimetilformamida.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque, en el caso en que el producto de partida es una enamina, se condensa ésta con el anhídrido mixto formil-acético trabajando en dioxano en presencia de trietilamina a la temperatura ambiente.

6.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la deshidrogenación de la 10-hidroximetileno enona se realiza por acción de una p-benzoquinona sustituida y especialmente la 2,3-dicloro

25 OCT



5,6-diciano p-benzoquinona.

7.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la reducción selectiva de la función aldehído de la formildienona se efectúa por acción de un borohidruro de metal alcalino y especialmente con el borohidruro de sodio.

8.- Un procedimiento de preparación de derivados des-A esteroides.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

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

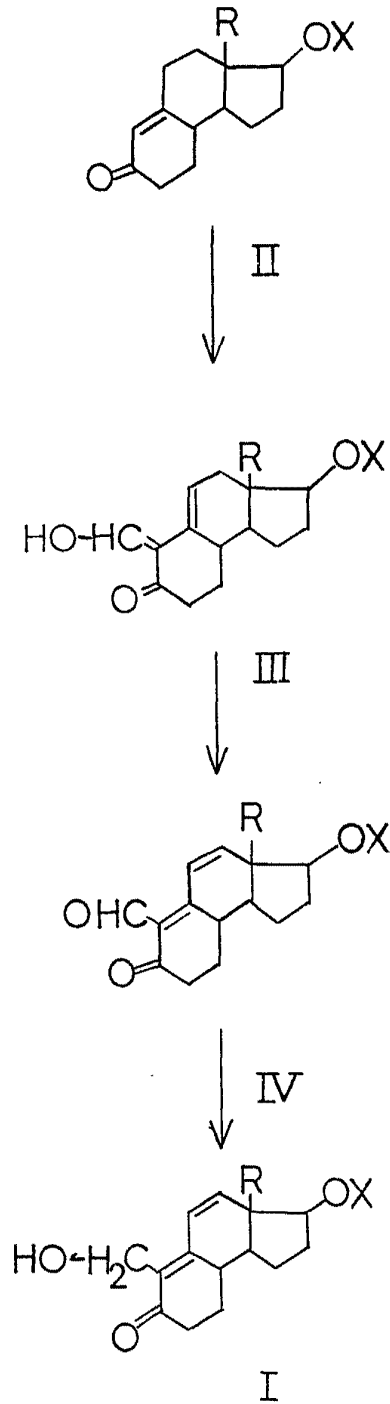
Madrid, 25 OCT. 1961

P. A.

*Alberto de Elzabate*  
Alberto de Elzabate  
Por Poderes

G.D.S.

20-XII-66



*Alberto de Elzabur*  
Pharm. Director