



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 22 de Diciembre de 1.966, bajo el Nº 334.803

en

E S P A Ñ A

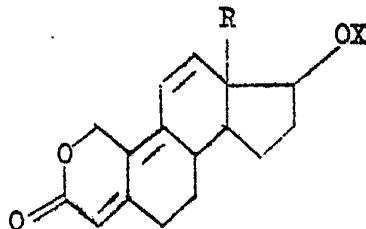
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 3-OXO 13 BETA-R  
17 BETA-OX 2-OXA 4,9,11-GONATRIENOS"

El invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados esteroides insaturados sustituidos por un átomo de oxígeno endocíclico.

5 El invento tiene más particularmente como objeto un procedimiento de preparación de los 3-oxo 13beta-R 17beta-OX 2-oxa 4,9,11-gonatrienos de fórmula general:



5

en la que R representa un alcoholo inferior y especialmente el radical metilo, etilo, propilo o butilo, y X representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico.

10

Los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto del invento poseen propiedades farmacológicas útiles; en particular estos compuestos se diferencian del 2-oxa 3-oxo 17alfa-metil 17beta-hidroxi 19-nor-androstano (Presse Medicale (1963) 71, pág. 1319-20) por una acción anabolizante superior.

15

El procedimiento de preparación de estos compuestos, objeto del presente invento, se encuentra resumido en el esquema de reacción anejo. Dicho procedimiento está caracterizado principalmente porque se condensa un 5-oxo 10-hidroxi metil 13beta-R 17beta-hidroxi des-A 9,11-gonadieno o un ester del mismo, I, con un halogenoacetato de alcoholo en presencia de zinc, se trata el producto de condensación, una mezcla de 5-hidroxi 5-alcoxi-carbonilmetil 10-hidroxi metil 13beta-R 17beta-hidroxi des-A 9,11-gonadieno y de 3-oxo 5-hidroxi 13beta-R 17beta-hidroxi 2-oxa 9,11-gonadieno o de sus ester, II y IIA, con un agente ácido y se obtiene un 3-oxo 13beta-R 17beta-hidroxi 2-oxa 4,9,11-gonatrieno, o un ester del mismo, III.

20

25

30

Una variante del procedimiento anterior con-



siste en efectuar las transformaciones deseadas de la función 17 en los casos en que la misma es esterificada, después de la condensación del producto de partida, con el halogenoacetato de alcoholito según el método de Reformatsky.

5 Otra variante del procedimiento consiste en transformar la función de la posición 17 al final de la síntesis, es decir después de haber construido el núcleo A de la molécula esteroide.

10 Preferentemente, se condensa el producto de partida, un 5-oxo 10-hidroximetil 13-beta-R 17beta-OX des-A 9,11-gonadieno con el bromoacetato de etilo, en presencia de zinc, se somete seguidamente el producto de condensación a la acción de un agente de saponificación enérgico tal como potasa metanólica, y después se hace intervenir, como agente ácido, a un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico.

Los productos de partida del presente procedimiento se pueden obtener por el procedimiento descrito en la solicitud de patente del mismo día, Nº. 334.801.

20 Los ejemplos siguientes ilustran el invento, pero sin limitarlo.

Ejemplo I: Preparación del 3-oxo 13beta-metil 17beta-hidroxi 2-oxa 4,9,11-gonatrieno (o 3-oxo 17beta-hidroxi 2-oxa 4,9,11-estratrieno).

25

A) Condensación:

Se disuelven 3 g de 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9,11-gonadieno en 45 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, se añaden 3 g de zinc, un cristal de yodo, y después se introducen, bajo buena agitación y en

4-I-67



el espacio de 5 a 10 minutos, 3 cm<sup>3</sup> de bromoacetato de etilo en la mezcla calentada hasta las proximidades del reflujo.

5 La reacción es fuertemente exotérmica. Se mantiene el reflujo durante aproximadamente 10 minutos después del final de la introducción del reactivo.

Se enfría, se lava la solución orgánica con una solución acuosa helada de ácido clorhídrico, y con agua, se seca, se destila hasta sequedad y se cromatografía el residuo obtenido sobre gel de sílice en la mezcla de benceno-acetato de etilo al 50%.

10 Se aislan de esta manera 2,78 g de una mezcla de 5-hidroxi 5-carboetoximetil 10-hidroximetil 13beta-metil 17beta-benzoiloxi des-A 9,11-gonadieno y de 3-oxo  
15 5-hidroxi 13beta-metil 17beta-benzoiloxi 2-oxa 9,11-gonadieno, que se utiliza tal como está en la etapa siguiente de la síntesis.

B) Saponificación:

20 Se disuelven 2,78 g de la mezcla obtenida en el apartado A) en 27 cm<sup>3</sup> de metanol bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 2,8 cm<sup>3</sup> de lejía de potasa y se calienta a reflujo durante 1 hora.

Se enfría seguidamente la mezcla de reacción y se añaden 3,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico.

25 Se vierte en agua, se extrae con cloruro de metileno, se lavan los extractos con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua salada y con agua, se seca y se destila hasta sequedad.

30 Se aislan de esta manera 1,92 g de producto que contiene en su mayor parte 3-oxo 13beta-metil 5,17be-



ta-dihidroxi 2-oxa 9,11-gonadieno, que se utiliza tal como está en la etapa siguiente de la síntesis.

5 El 3-oxo 13beta-metil 5,17beta-dihidroxi 2-oxa 9,11-gonadieno puede ser aislado a partir del producto bruto anterior por cromatografía sobre gel de sílice y cristalización del eluato en metanol, p. de f. = 204°C.

U.V. (etanol)  $\lambda_{\max}$  242-243 m $\mu$   $\epsilon$  = 18 200

I.R. (cloroformo) :  $\int$  lactona a 1 740 cm<sup>-1</sup>

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

C) Tratamiento ácido:

15 Se disuelven 1,92 g del producto bruto obtenido en el apartado B) en 10 cm<sup>3</sup> de metanol, bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 2 cm<sup>3</sup> de cloroformo, 1 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante media hora.

20 Se vierte seguidamente en agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua salada y después con agua pura, se seca y se destila hasta sequedad.

25 Se cristaliza el residuo en acetato de etilo y se obtienen 1,28 g de 3-oxo 13beta-metil 17beta-hidroxi 2-oxa 4,9,11-gonatrieno, el cual después de recristalización en metil etil cetona, funde a 222°C, /  $\alpha_{\text{D}}^{20}$  = + 26,9° ( $c$  = 0,69% en cloroformo). Rendimiento de cristalización: 70%.

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



Espectro U.V. (etanol)  $\lambda$  max 230 m $\mu$   $\epsilon$  = 5 720  
328 m $\mu$   $\epsilon$  = 27 230  
(etanol-sosa N/10)  $\lambda$  max 232 m $\mu$  y 304 m $\mu$   
Espectro I.R. :  $\checkmark$  lactona a 1 706 cm $^{-1}$  con salientes  
5 a 1 722 y 1 688 cm $^{-1}$

Análisis : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> = 272,33  
Calculado : C% 74,97 H% 7,4  
Encontrado: 74,9 7,6

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

De la misma manera, cuando se trabaja partiendo de derivados tricíclicos 10-hidroximetilados, pero que llevan en 13 un alcoholo distinto del metilo, se llega al derivado 2-oxa esteroide correspondiente.

15 Ejemplo II: Preparación del 3-oxo 13beta-metil 17beta-acetoxi 2-oxa 4,9,11-gonatrieno (o acetato del 3-oxo 17beta-hidroxi 2-oxa 4,9,11-estratrieno)

20 Se introducen, bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente, 0,8 g de 3-oxo 13beta-metil 17beta-hidroxi 2-oxa 4,9,11-gonatrieno en 3,2 cm $^3$  de piridina, se añaden 1,6 cm $^3$  de anhídrido acético y se agita la mezcla de reacción durante 4 horas y media.

25 Se destruye el exceso de reactivo por adición de agua, se agita durante algunos minutos, se acidifica con ayuda de ácido clorhídrico concentrado, se inicia la cristalización y después se diluye con agua. Se agita durante una hora, se filtra con succión y se lava hasta neutralidad.

30 Después del secado, se cromatografía el pro-



ducto bruto sobre sílice y se eluye con la mezcla de ben-  
ceno-acetato de etilo (1:1).

Se obtiene, con un rendimiento de 87%, el  
3-oxo 13beta-metil 17beta-acetoxi 2-oxa 4,9,11-gonatrieno,  
5 el cual, después de recristalización en isopropanol, fun-  
de a 110°C, /  $\alpha /_D^{20} = + 61^{\circ}$  ( $c = 0,56\%$  en cloroformo).

Espectro U.V. (etanol):  $\lambda$  max a 229-230 m $\mu$   $\epsilon = 6 160$   
y a 324 m $\mu$   $\epsilon = 27 400$

10 Espectro I.R. (cloroformo):  $\nu$  lactona a 1 708 y 1 689 cm $^{-1}$   
enlace C=C a 1 593 y 1 562 cm $^{-1}$

El producto es insoluble en agua, y soluble en  
etanol y cloroformo.

Análisis : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> = 314,37

Calculado : C% 72,58 H% 7,05

15 Encontrado : 72,7 7,1

En lo que conoce la sociedad solicitante, es-  
te compuesto no está descrito en la bibliografía.

La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en Francia, el 23 de Diciembre de 1.965, bajo  
20 el número PV 43.566, se acoge a los beneficios del artícu-  
lo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

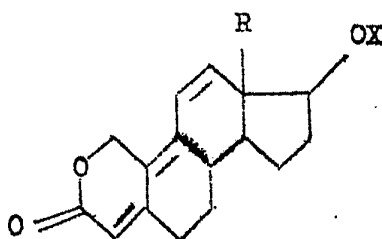
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
24 te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-



güentes:

1.- Un procedimiento de preparación de 3-oxo 13beta-R 17beta-OX 2-oxa 4,9,11-gonatrienos de fórmula general:



5 en la que R representa un alcoholo inferior y especialmente el radical metilo, etilo, propilo o butilo y X representa hidrógeno o el radical acilo de un ácido orgánico, caracterizado porque se condensa un 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-R 17beta-hidroxi des-A 9,11-gonadieno o un ester del mismo con un halogenoacetato de alcoholo en presencia de zinc, se trata el producto de condensación, una mezcla de 5-hidroxi 5-alcoxicarbonilmetil 10-hidroximetil 13beta-R 17beta-hidroxi des-A 9,11-gonadieno y de 3-oxo 5-hidroxi 13beta-R 17beta-hidroxi 2-oxa 9,11-gonadieno o de sus ester, con un agente ácido y se obtiene un 3-oxo 13beta-R 17beta-hidroxi 2-oxa 4,9,11-gonatrieno o un ester del mismo.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el caso en que el producto de partida lleve una función ester de la posición 17, teniendo el producto final un 17-hidroxilo libre, caracterizado porque se condensa dicho producto de partida con un halogenoacetato de alcoholo en presencia de zinc, se somete el producto de condensa



sación, una mezcla de esteres del 5-hidroxi 5-carboalcoxi-  
metil 10-hidroximetil 13beta-R 17beta-hidroxi des-A 9,11-  
gonadieno y del 3-oxo 5-hidroxi 13beta-R 17beta-hidroxi  
2-oxa 9,11-gonadieno, a la acción de un agente de saponi-  
5 ficación, después se trata la mezcla saponificada con un  
agente ácido y se obtiene el 3-oxo 13beta-R 17beta-hidro-  
xi 2-oxa 4,9,11-gonatrieno deseado.

3.- Un procedimiento según las reivindicacio-  
nes 1 ó 2, caracterizado porque se condensa el producto  
10 de partida, un 5-oxo 10-hidroximetil 13beta-R 17beta-hidro  
xi des-A 9,11-gonadieno o un ester del mismo, con bromoa-  
cetato de etilo.

4.- Un procedimiento según la reivindicación  
2, caracterizado porque el agente de saponificación em-  
15 pleado es potasa metanolica.

5.- Un procedimiento según las reivindicacio-  
nes 1 ó 2, caracterizado porque el producto de condensa-  
ción es sometido a la acción de un ácido mineral fuerte,  
y especialmente del ácido clorhídrico.

20 6.- Un procedimiento de preparación de 3-oxo  
13 beta-R 17 beta-OX 2-oxa 4,9,11-gonatrienos.

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 diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

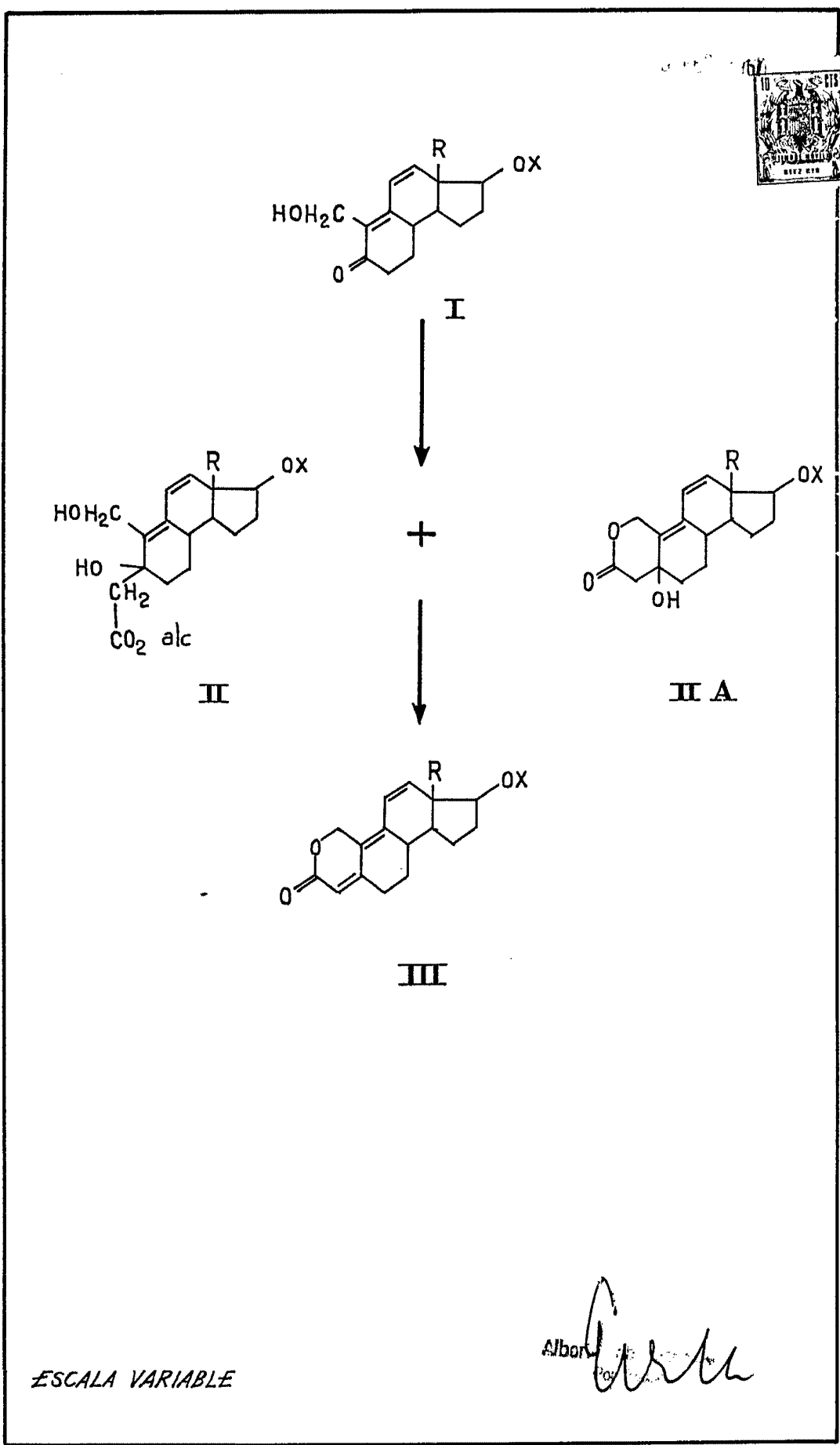
10 FEB. 1967

P. A.

Alberio de ~~Castro~~  
Por ~~Castro~~

G.D.S.

4-I-67.



ESCALA VARIABLE

Albor