

P.- 36.099

nº 1.130 E

344805



21 NOV. 1967

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

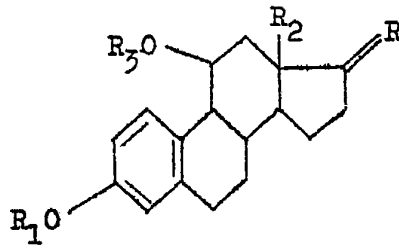
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR GONA-1,3,5(10)-TRIENOS OXIGENADOS EN 3, EN 11 Y EN 17" (Clase Internacional G07c)

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados esteroides, sustituidos en posición 11, con núcleo A aromático.

La invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento para preparar gona-1,3,5(10)-trienos oxigenados en 3, en 11 y en 17, de fórmula general:

4.10.67.



5

donde, aquí y en lo sucesivo, R representa un oxígeno cetó

nico o el grupo  $\begin{matrix} & \text{OR}' \\ & / \\ & \text{H} \end{matrix}$ , representando R' hidrógeno, un

10 resto alcohílico inferior o un resto de ácido carboxílico; R<sub>1</sub>, idéntico o diferente de R', representa hidrógeno, un resto alcohílico inferior o un resto de ácido carboxílico; R<sub>2</sub> representa un resto alcohílico inferior; y R<sub>3</sub> representa un resto alcohílico inferior o un resto aralcohílico; no  
15 pudiendo R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representar simultáneamente el radical me-tilo.

Los compuestos de la invención están dotados de propiedades fisiológicas útiles, y son convenientes principalmente para el tratamiento de irregularidades e insufi-  
20 ciencias de los ovarios.

El procedimiento para preparar estos nuevos pro-  
ductos se encuentra resumido en el esquema de reacción ad-  
junto.

Dicho procedimiento se caracteriza por aromati-  
25 zar el núcleo A de un 3,17-dioxo-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-gona-4,9-dieno, por isomerización con ayuda de un catalizador de deshidrogenación, tal como hidróxido de paladio, para formar el correspondiente 3-hidroxi-11beta-OR<sub>3</sub>-17-oxo-13beta-R<sub>2</sub>-gona-1,3,5(10)-trieno, que es sometido, llegado el ca-  
30 so, ya sea a la acción de un agente de esterificación, para  
4.10.67.



5 obtener el correspondiente éster en la posición 3, ya sea a la acción de un agente de eterificación, para obtener el correspondiente éter en la posición 3; se somete dicho 3-hidroxi-11beta-OR<sub>3</sub>-17-oxo-13beta-R<sub>2</sub>-gona-1,3,5(10)-trien-  
10 no a la acción de un agente reductor, y se obtiene el 3,17beta-dihidroxi-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-gona-1,3,5(10)-trien-  
no correspondiente, que es transformado, si se desea, por acción de un agente de esterificación o por acción de un agente de eterificación, en el éster o éter correspondiente en las posiciones 3 y/o 17.

Es obvio que la elección del producto de partida es lo que determinará la naturaleza de la serie de derivados resultantes del procedimiento de la invención.

15 Por ejemplo, para obtener los derivados 11beta-etoxilados del estratrieno se partirá del 3,17-dioxo-11beta-etoxi-estra-4,9-dieno.

Este último compuesto, así como sus homólogos y análogos, en posiciones 11 y/o 13, tales como, por ejemplo, el 3,17-dioxo-11beta-metoxi-13beta-etil-gona-4,9-dieno,  
20 3,17-dioxo-11beta-metoxi-13beta-propil-gona-4,9-dieno, 3,17-dioxo-11beta-etoxi-estra-4,9-dieno, 3,17-dioxo-11beta-etoxi-13beta-etil-gona-4,9-dieno, 3,17-dioxo-11beta-etoxi-13beta-propil-gona-4,9-dieno, 3,17-dioxo-11beta-isopropiloxi-estra-4,9-dieno, 3,17-dioxo-11beta-isopropiloxi-13beta-etil-gona-4,9-dieno,  
25 3,17-dioxo-11beta-isopropiloxi-13beta-propil-gona-4,9-dieno, 3,17-dioxo-11beta-benciloxi-estra-4,9-dieno, 3,17-dioxo-11beta-benciloxi-13beta-etil-gona-4,9-dieno, 3,17-dioxo-11beta-benciloxi-13beta-propil-gona-4,9-dieno, etc, pueden ser preparados por aplicación del procedimiento descrito en la patente belga nº 688.085. Más adelante se  
30 4.10.67.

21



hallarán los detalles de tal preparación, indicados a título puramente indicativo.

La ejecución del procedimiento de la invención se puede caracterizar además por los puntos siguientes:

5 a) La aromatización del núcleo A con ayuda de un catalizador a base de hidróxido de paladio se efectúa en el seno de un disolvente, tal como un alcohol inferior, y principalmente el metanol; la reacción se efectúa en caliente, con reflujo del disolvente;

10 b) El agente reductor empleado es un borohidruro alcalino, principalmente el de sodio o potasio, y se trabaja en un alcohol, tal como metanol o etanol, con reflujo del disolvente;

15 c) La transformación de un 3-hidroxi-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-17=R-gona-1,3,5(10)-trieno en éter metílico en 3 se efectúa con ayuda de sulfato de metilo, en presencia de un agente alcalino tal como sosa o potasa, y trabajando en el seno de un alcohol, como metanol o etanol;

20 d) La transformación de un 3-OR<sub>1</sub>-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-17beta-hidroxi-gona-1,3,5(10)-trieno en éter metílico en 17 se efectúa por acción de hidruro sódico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, seguida por tratamiento con yoduro de metilo;

25 e) La transformación de un 3-OR<sub>1</sub>-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-17=R-gona-1,3,5(10)-trieno en éster en 3 y/o en 17 se efectúa con ayuda de un derivado funcional del ácido elegido, y principalmente con ayuda del anhídrido o del cloruro correspondiente, trabajando en presencia de un agente básico tal como piridina.

30  
4.10.67.

Es obvio que la invención comprende las varian-

344805



tes del procedimiento anterior. Se orienta principalmente, pero no exclusivamente, a la variante que consiste en utilizar como material de partida, en vez de un 3,17-dioxo-llbeta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-gona-4,9-dieno, un producto equivalente, tal como, por ejemplo, un gonadieno que lleve en posición 17 un hidroxilo, libre o esterificado.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

10 Preparación del 3,17-dioxo-llbeta-etoxi-estra-4,9-dieno

Se disuelven a temperatura ambiente 0,6 g de 3,17-dioxo-llbeta-hidroxi-estra-4,9-dieno en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno con 0,2% de etanol, después se añaden 6 mg de ácido p-toluenosulfónico, y se agita la mezcla de reacción durante algunos minutos.

Después se vierte en agua helada, se lava con agua hasta que las aguas de lavado sean neutras, se destila hasta sequedad bajo vacío, y se cristaliza el residuo con éter etílico.

20 Se obtienen 0,5 g de 3,17-dioxo-llbeta-etoxi-estra-4,9-dieno.

Ejemplo 1.- Preparación de 3-hidroxi-llbeta-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno

25 Se disuelven 12 g de 3,17-dioxo-llbeta-etoxi-estra-4,9-dieno en 1200 cm<sup>3</sup> de metanol, se añaden bajo nitrógeno 8,25 g de hidróxido de paladio y se lleva a reflujo, con agitación y bajo nitrógeno, durante 1 hora; se enfría hasta unos 30°C, se filtra, se escurre o filtra con succión y se lava con metanol; las soluciones metanólicas son concentradas hasta 50 cm<sup>3</sup> aproximadamente; se abandona durante

30  
4.10.67.

21 NOV.



una noche a temperatura ambiente, se filtra, se forma una pasta con el precipitado y metanol, y se seca a 80°C; se obtienen 10 g de 3-hidroxi-11beta-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno.

5 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la literatura.

Ejemplo 2.- Preparación de 3,17beta-dihidroxi-11beta-etoxi-estra-1,3,5(10)-trieno

10 Se disuelven a reflujo 7 g de 3-hidroxi-11beta-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno en 455 cm<sup>3</sup> de metanol, se enfría y se añaden, con agitación, 7 g de borohidruro sódico; se lleva a reflujo durante 1 hora, y se añade ácido acético hasta pH de 5 a 6; se destilan aproximadamente 300 cm<sup>3</sup> de metanol, se hiela durante 1 hora, se filtra, se escurre el precipitado, se forma una pasta con metanol helado, después con agua, y se seca a 80°C; se recogen 15 6,80 g de producto bruto que se purifica por disolución en una mezcla 3:2 de metanol-cloruro de metileno, concentración de la solución y lavado del precipitado, con metanol, y luego con agua; se obtiene el 3,17beta-dihidroxi-11beta-etoxi-estra-1,3,5(10)-trieno, que funde a 227°C (rendimiento, 80%).

25 Análisis: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> = 316,42  
Calculado: C, 75,9%; H, 8,92%  
Hallado: C, 76,0%; H, 9,0%

Espectro infrarrojo

Presencia de ciclo bencénico a 1626 cm<sup>-1</sup>, 1587 cm<sup>-1</sup> y 1505 cm<sup>-1</sup>.

Presencia de OH asociado

4.10.67.

344805



Espectro ultravioleta (etanol)

Infl. hacia 219-220 mμ  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 225$

Infl. hacia 229-230 mμ  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 157$

5  $\lambda_{\text{max.}}$  a 281 mμ  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 63$

Infl. hacia 287 mμ  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 57$

10 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la literatura.

Ejemplo 3.- Preparación de 3-metoxi-11beta-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno

15 Se disuelven 1,60 g de 3-hidroxi-11beta-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno en 120 cm<sup>3</sup> de etanol y 21 cm<sup>3</sup> de lejía de potasa; se añaden, con agitación y enfriando hasta 30-40°C, 21 cm<sup>3</sup> de sulfato de metilo, y se lleva a reflujo durante 1 hora; se vierte la mezcla de reacción en la mezcla de agua-hielo, se filtra, se escurre el precipitado, que se lava con agua y se seca a 80°C; 20 se recogen 1,20 g de producto bruto, que se purifica por disolución en metanol, a reflujo, concentración de la solución, congelación y secado; se obtienen 1,10 g de 3-metoxi-11beta-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno.

25 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la literatura.

Ejemplo 4.- Preparación de 3,17beta-dimetoxi-11beta-etoxi-estra-1,3,5(10)-trieno

Etapa A.- 3-metoxi-11beta-etoxi-17beta-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno

30 Se llevan a reflujo, bajo nitrógeno, 0,2 g de  
4.10.67.

3,17beta-dihidroxi-11beta-etoxi-estra-1,3,5(10)-trieno, antes obtenido, y 15 cm<sup>3</sup> de metanol; se añaden lentamente 2,3 cm<sup>3</sup> de lejía de potasa y 2,3 cm<sup>3</sup> de sulfato de metilo y se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de agua-



5 -hielo; se filtra, se escurre el precipitado y se lava con agua; se recogen 0,160 g de producto bruto, que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice; así se obtienen 0,1 g de 3-metoxi-11beta-etoxi-17beta-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno.

10 Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la literatura.

Etapa B.- 3,17beta-dimetoxi-11beta-etoxi-estra-1,3,5(10)-trieno

15 Se llevan a reflujo, con agitación y borboteo de nitrógeno, 0,08 g de 3-metoxi-11beta-etoxi-17beta-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, 5 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 0,10 g de hidruro sódico, se mantiene el reflujo durante 1 hora, y se enfría hasta aproximadamente 35°C; se añaden 0,5 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, y se agita durante 1 hora; 20 luego se añaden de nuevo 0,5 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, se agita durante 2 horas y se enfría; se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de agua-hielo, se extrae con éter y se lavan las fases orgánicas con agua, hasta que sean neutras las aguas de lavado; se recogen 0,13 g de producto 25 bruto que se purifica por recristalización con éter isopropílico; se obtienen 0,07 g de 3,17beta-dimetoxi-11beta-etoxi-estra-1,3,5(10)-trieno.

Por lo que se sabe, este compuesto no está descrito en la literatura.

30 La presente solicitud que corresponde a la pre

13.11.67.

344805



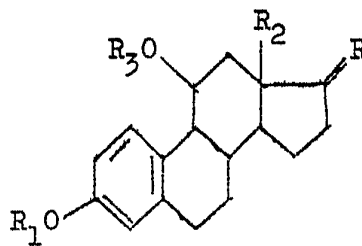
21 NOV. 1966

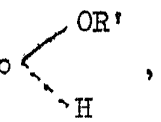
sentada en Francia, el 7 de Septiembre de 1966, bajo el número PV 75528, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

### 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 para preparar gona-1,3,5(10)-trienos oxigenados en 3, en 11 y en 17, de fórmula general:



10 donde R representa un oxígeno cetónico o el grupo , representando R' hidrógeno, un resto alcohílico inferior o un resto de ácido carboxílico; R<sub>1</sub>, idéntica o diferente de R', representa hidrógeno, un resto alcohílico inferior o un resto de ácido carboxílico; R<sub>2</sub> representa un resto  
15 alcohílico inferior; y R<sub>3</sub> representa un resto alcohílico inferior o un resto aralcohílico; no pudiendo R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representar simultáneamente el radical metilo; caracterizado  
17

4.10.67.



12 1 NOV 1967

por aromatizar el núcleo A de un 3,17-dioxo-11beta-OR<sub>3</sub>-  
13beta-R<sub>2</sub>-gona-4,9-dieno por isomerización con ayuda de un  
catalizador de deshidrogenación, tal como hidróxido de pa-  
ladio, para formar el 3-hidroxi-11beta-OR<sub>3</sub>-17-oxo-13beta-  
5 R<sub>2</sub>-gona-1,3,5(10)-trieno correspondiente, que se somete,  
llegado el caso, ya sea a la acción de un agente de este-  
rificación, para obtener el correspondiente éster en posi-  
ción 3, ya sea a la acción de un agente de eterificación,  
para obtener el correspondiente éter en posición 3; se so-  
10 mete dicho 3-hidroxi-11beta-OR<sub>3</sub>-17-oxo-13beta-R<sub>2</sub>-gona-1,  
3,5(10)-trieno a la acción de un agente reductor, y se obtie-  
ne el 3,17beta-dihidroxi-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-gona-1,3,5  
(10)-trieno correspondiente, que se transforma, si se de-  
sea, por acción de un agente de esterificación o por ac-  
15 ción de un agente de eterificación, en el correspondiente  
éster o éter en las posiciones 3 y/o 17.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque la aromatización del núcleo A con  
ayuda de un catalizador a base de hidróxido de paladio se  
20 efectúa en el seno de un disolvente, tal como un alcohol  
inferior, efectuándose la reacción en caliente, con reflu-  
jo del disolvente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque el agente reductor empleado es un  
25 borohidruro alcalino, tal como el de sodio o potasio, y  
se trabaja en un alcohol, tal como metanol o etanol, con  
reflujo del disolvente.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque la transformación de un 3-hidroxi-  
11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-17-R-gona-1,3,5(10)-trieno en éter  
30  
4.10.67.



metílico en 3 se efectúa con ayuda de sulfato de metilo, en presencia de un agente alcalino tal como sosa o potasa, trabajando en el seno de un alcohol como el metanol o etanol.

5                    5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación de un 3-OR<sub>1</sub>-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-17beta-hidroxi-gona-1,3,5(10)-trieno en éter metílico en 17 se efectúa por acción de hidruro sódico en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, seguida por tratamiento con yoduro de metilo.

10                   6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación de un 3-OR<sub>1</sub>-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-17=R-gona-1,3,5(10)-trieno en éster en 3 y/o 17 se efectúa con ayuda de un derivado funcional del ácido elegido, tal como el correspondiente anhídrido o cloruro, trabajando en presencia de un agente básico tal como piridina.

15                   7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de partida es un 3-oxo-11beta-OR<sub>3</sub>-13beta-R<sub>2</sub>-17beta-OR'-gona-4,9-dieno.

20                   8.- Procedimiento para preparar gona-1,3,5(10)-trienos oxigenados en 3, en 11 y en 17.

25                   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.

344805



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

21 NOV. 1957

Madrid,

P. A.

Alberto de Giza  
for food

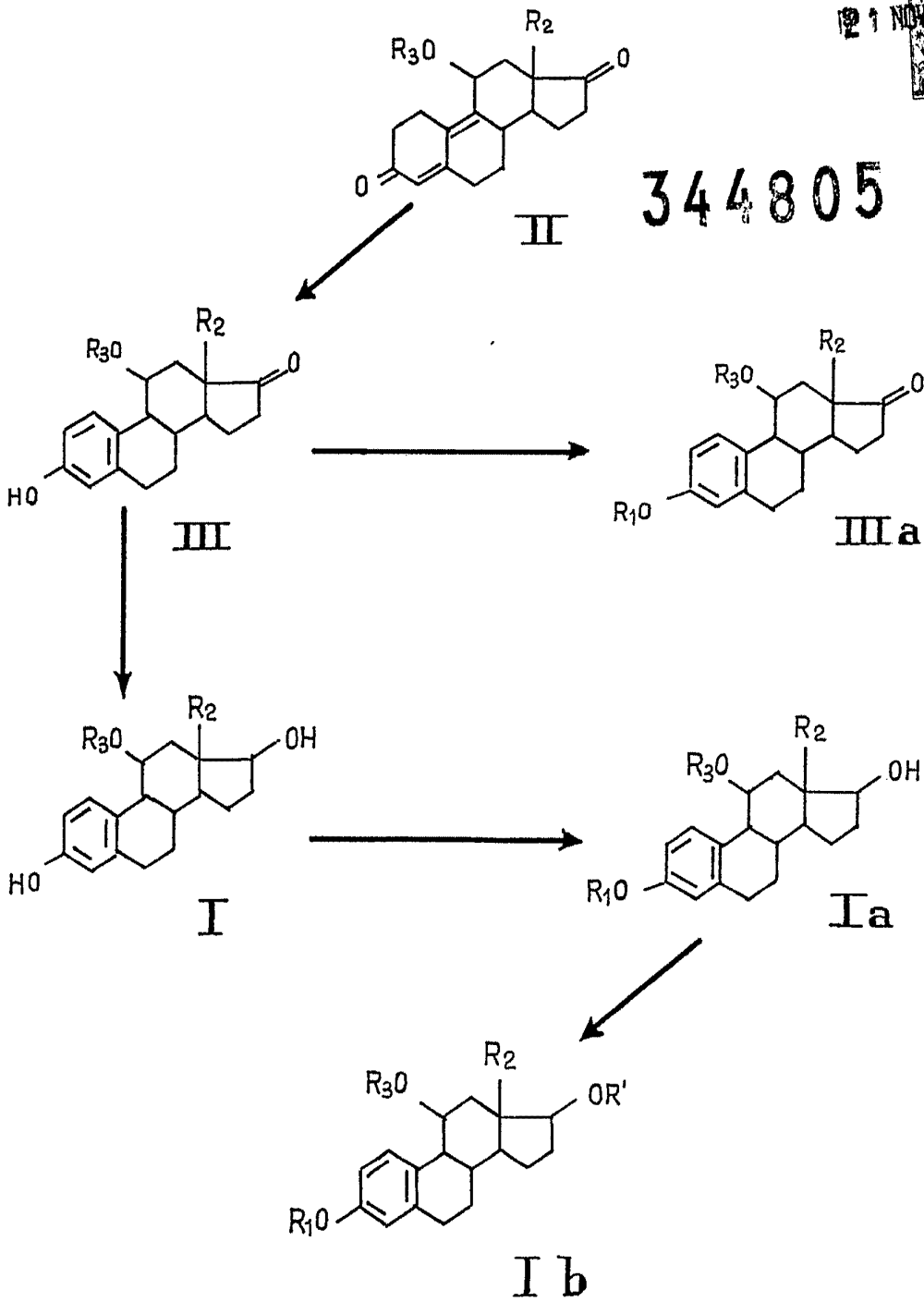
344805

G.D.S.

4.10.67.



344805



ESCALA VARIABLE

Alberto de Groot  
Per Foden