

348970



17 ABR. 1966

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

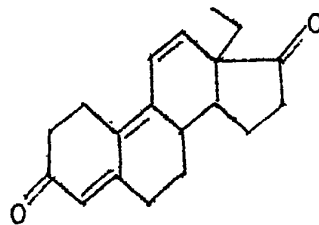
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO GONATRIENICO" (Clase Internacional CO7c)

=====

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de un compuesto gonatriénico, el 3,17-dioxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno, de fórmula (I):

5



(I)

10

1.3.68.



Este producto es un compuesto intermedio inestimable en la síntesis de derivados 4,9,11-gonatriénicos, y sirve en particular para preparar el 3-oxo 13 beta-etil 17 alfa-etinil 17 beta-hidroxi gona-4,9,11-trieno, que es un agente progestomimético poderoso.

Hasta ahora, para obtener el compuesto I se ciclaba el 3,5-dioxo 13 beta-etil 17 beta-hidroxi 4,5-seco gona-9-eno, transformándolo en 3-oxo 17 beta-hidroxi 13 beta-etil gona-4,9-dieno, y después, tras proteger previamente la cetona en posición 3 poniéndola en forma de un acetal, se oxidaba a cetona el alcohol en posición 17, y al final del procedimiento se introducía el doble enlace en 11,12. (véanse las patentes belgas 657.260 y 674.178).

Sin embargo, se ha comprobado ahora que es particularmente ventajoso proceder a la oxidación del alcohol en posición 17 sobre el compuesto inicial, es decir el 3,5-dioxo 13 beta-etil 17 beta-hidroxi 4,5-seco gona-9-eno, de fórmula II (véase el esquema anexo), y proteger las cetonas en 3 y 5 de la triona resultante, III, por transformación en una estructura alcoxi-piránica, IV, según el procedimiento de la solicitud de patente española nº 348.969 del 5 de Enero de 1968.

Después se introduce fácilmente el doble enlace 11,12 con liberación simultánea de las cetonas en 3 y 5, después se cicla el núcleo A y se obtiene el 3,17-dioxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno, de fórmula I, deseado.

El nuevo procedimiento permite obtener rendimientos altos de compuesto I.

Para los expertos en la técnica se harán evidentes otras ventajas por consideración de lo que sigue.

17 ABR. 1968



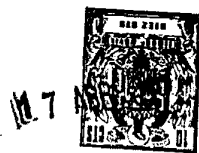
El procedimiento citado se caracteriza por oxidar la función alcohol en posición 17 del 3,5-dioxo 13 beta-etil 17 beta-hidroxi 4,5-seco gona-9-eno (II), hacer reaccionar un ortoformiato de alcohol inferior, en presencia de un agente ácido, con el 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno (III) formado, obtener el 3-metil 3-alcoxi 4-oxa 13 beta-etil 17-oxo gona-5(10),9(11)-dieno, (IV), bromar éste selectivamente en posición 11 por medio de un agente de bromación, deshidrobromar, por acción de un agente básico, el 3,5,17-trioxo 11-bromo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno (V) formado, obtener el 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9,11-dieno, (VI), ciclar éste por acción de un agente alcalino en medio anhidro, y obtener el compuesto I deseado.

El 3,5-dioxo 13 beta-etil 17 beta-hidroxi 4,5-seco gona-9-eno, (II), compuesto de partida del procedimiento de la invención, está descrito en la patente belga 657.260.

La oxidación de la función alcohol en posición 17 del compuesto (II) es realizada fácilmente por acción de una mezcla sulfocrómica, y trabajando en medio acetónico.

El ortoformiato de alcohol inferior utilizado para la transformación del 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno (III) en el derivado alcoxi piránico correspondiente, es preferiblemente el ortoformiato de metilo o de etilo, y se trabaja en presencia de una cantidad catalítica de un ácido fuerte, tal como el ácido paratoluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido perclórico o el ácido sulfúrico; naturalmente, es la elección del ortof

1.4.68.



toformiato la que determina la naturaleza del grupo alcoxi del derivado piránico que resulta del mismo. Por tanto, el ortoformiato de metilo conduce al derivado metoxipiránico, mientras que el ortoformiato de etilo da el compuesto etoxilado correspondiente. La condensación con el ortoformiato se efectúa preferiblemente en el seno de un disolvente polar tal como el metanol, el etanol e incluso el dioxano, y es rápida a temperatura aproximadamente igual a la ambiente.

10 El bloqueo de los carbonilos en posición 3 y 5 en forma de compuestos alcoxi piránicos (IV) es particularmente ventajoso, pues se lleva a cabo en condiciones de trabajo simples y cómodas, y permite la fácil regeneración posterior de los carbonilos, en virtud de la acidificación espontánea del medio de reacción en el momento de 15 la bromación en posición 11.

La bromación selectiva en posición 11 del 3-metil 3-alcoxi 4-oxa 13 beta-etil 17-oxo gona-5(10),9(11)-dieno, (IV), es realizada por acción de la N-bromo-succinimida, y se trabaja en el seno de un disolvente polar tal como la formamida o la dimetilformamida. 20

La deshidrobromación del derivado bromado en 11 (V) se lleva ventajosamente in situ, sin la operación intermedia de aislar el derivado bromado a partir del medio de reacción. El agente básico utilizado para efectuar esta deshidrobromación es preferiblemente el carbonato de litio, y se trabaja ventajosamente en presencia de un halogenuro de litio, tal como el cloruro o el bromuro, y en el seno de una disolvente polar, como la formamida o la dimetilformamida. Si se lleva a cabo la deshidrobromación 25 30



in situ, se trabaja cómodamente en el mismo disolvente que el empleado para la bromación.

El agente alcalino empleado para realizar la ciclación del núcleo A del 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9,11-dieno (VI) es, por ejemplo, un alcoholato alcalino o un hidróxido alcalino, y se trabaja en medio anhidro. El agente de ciclación preferido en la presente invención es la potasa o hidróxido de potasio, que se emplea en medio metanólico, pero, naturalmente, pueden ser igualmente adecuados otros agentes alcalinos, tales como la sosa cáustica, o un alcoholato alcalino.

El ejemplo siguiente ilustra la invención, pero sin ser limitativo.

Ejemplo: Preparación de 3,17-dioxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno.

Fase A: 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno.

Se prepara una disolución sulfocrómica disolviendo 27,5 g. de ácido crómico en una mezcla de 60,5 cm<sup>3</sup> de agua y 20,6 cm<sup>3</sup> de disolución acuosa de ácido sulfúrico, de 66° Baumé. Por otro lado, en 1060 cm<sup>3</sup> de acetona se disuelven, bajo atmósfera de nitrógeno, 106 g. de 3,5-dioxo 13 beta-etil 17 beta-hidroxi 4,5-seco gona-9-eno bruto, descrito en la patente belga 657.260 (producto oleoso obtenido en el párrafo 4 de la fase F, tras la hidrólisis ácida, antes de la cromatografía sobre silicato de magnesio), se enfría a -10°C, se añade, con agitación a -10°C y durante quince minutos aproximadamente, la disolución sulfocrómica anteriormente preparada, se agita durante una hora a -10°C, se añade, a entre 0 y +5°C, una mezcla de 53 cm<sup>3</sup> de 1.4.68.

7 ABR.



disolución acuosa de bisulfito de sodio de 35°Baumé y 159  
cm<sup>3</sup> de agua, se agita durante quince minutos a entre 0 y  
+5°C, se elimina la acetona por destilación a presión re-  
ducida, se añade agua, se somete la fase acuosa a extrac-  
5 ción con cloruro de metileno, se reúnen los extractos, se  
lava con agua la disolución orgánica obtenida, después con  
una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, y finalmen-  
te con agua.

Se seca la disolución orgánica, se concentra  
10 hasta sequedad bajo presión reducida, y se obtienen 98 g.  
de producto bruto.

Este producto bruto es cromatografiado sobre  
silicato de magnesio. Eluyendo con cloruro de metileno se  
obtiene una fracción que, una vez transformada en una pas-  
15 ta en una mezcla de éter etílico y éter isopropílico, da  
una primera producción de 27,5 g. (P. de f. = 85-86°C). Se  
continúa la elución con cloruro de metileno al 0,5% de me-  
tanol, se añade la disolución obtenida a las aguas madres  
etéreas de purificación de la primera producción, se con-  
20 centra hasta sequedad, se cromatografía el residuo obteni-  
do sobre silicato de magnesio, eluyendo en primer lugar  
con una mezcla de benceno y ciclohexano (1-2) para elimi-  
nar una fracción oleosa, después con cloruro de metileno  
con 1 por ciento de metanol, lo que da una segunda frac-  
25 ción que, purificada por suspensión en éter, da una segun-  
da producción de 7,3 g. (P. de f. = 85-86°C). Prosiguiendo  
la elución con cloruro de metileno se obtiene una tercera  
fracción que, después de su purificación por cristalización  
en éter, da una tercera producción de 13,66 g. (P. de f.  
30 = 85-86°C).

1.4.68.



Por tanto, de este modo se obtiene en total 48,46 g. de 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno, de P. de f. = 85-86°C,  $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,1%, en metanol), que se emplea tal como es obtenido para la continuación de la síntesis.

Espectro U.V. (etanol):

Máx. a 248-249 milimicras (  $\epsilon = 14.700$  )

Que se sepa, este producto no está descrito en la literatura.

10 Fase B: Preparación de 3-metil 3-etoxi 4-oxa 13 beta-etil 17-oxa gona-5(10),9(11)-dieno.

A una mezcla de 11,6 cm<sup>3</sup> de etanol y 13,8 cm<sup>3</sup> de ortoformiato de etilo, se añaden, a temperatura entre 15 0 y +5°C, 11,6 g. de 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno, se agita durante quince minutos, se añaden 2,8 mg. de ácido paratoluenosulfónico, después se agita durante quince horas, a entre 0 y +5°C, en atmósfera de nitrógeno. Se lleva a 20°C la temperatura del medio de 20 reacción, se agita durante una hora a 20°C, se lleva el pH del medio a 8,0 por adición de trietilamina, se añade agua y cloruro de metileno, se agita, se separa la fase orgánica por decantación, se somete la fase acuosa a 25 extracción con cloruro de metileno, se reúnen los extractos de cloruro de metileno con la fase orgánica principal, se lava con agua la disolución en cloruro de metileno obtenida, se seca y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida.

Se obtienen así 13,4 g. de 3-metil 3-etoxi 30 4-oxa 13 beta-etil 17-oxo gona-5(10),9(11)-dieno bruto, 1.4.68.



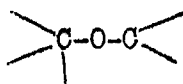
117 AB

que se utiliza tal como se obtiene para la fase siguiente.

Espectro de rayos infrarrojos. Presencia de cetona en 17.

Banda en  $1653\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a  $\text{>C=C-O-}$

Presencia de



5

Fase C: 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9,11-dieno.

En una mezcla de  $38\text{ cm}^3$  de dimetilformamida y  $0,8\text{ cm}^3$  de agua, se disuelven, en atmósfera inerte,  $13,4\text{ g.}$  de 3-metil 3-etoxi 4-oxa 13 beta-etil 17-oxo gona-5(10), 9(11)-dieno bruto, después se añaden, a entre  $0$  y  $+5^\circ\text{C}$ , N-bromosuccinimida (unos  $6,4\text{ g.}$ ), hasta la existencia de un ligero exceso de bromo, detectable por medio de papel almidón-yodurado. Se agita de nuevo durante quince minutos entre  $0$  y  $+5^\circ\text{C}$ , y el 3,5,17-trioxo 11-bromo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno obtenido no es aislado del medio de reacción. Se añaden  $6,33\text{ g.}$  de carbonato de litio y  $3,16\text{ g.}$  de bromuro de litio, se lleva la temperatura del medio de reacción a  $95^\circ\text{C}$  en aproximadamente treinta minutos, después se agita a  $95^\circ\text{C}$  en atmósfera inerte durante tres horas. La mezcla de reacción es enfriada a  $20^\circ\text{C}$ , y es vertida lentamente en una mezcla de agua, hielo y ácido acético. El precipitado formado es sometido a extracción con cloruro de metileno; se reúnen los extractos clorometilénicos, se lava con agua la disolución orgánica obtenida, y se seca. A la disolución obtenida se añaden lentamente con agitación  $25\text{ g.}$  de silicato de magnesio, se agita durante quince minutos, se elimina el silicato de magnesio por filtración, se concentra la disolución hasta sequedad a presión reducida y bajo atmósfera de nitrógeno. Al residuo ob

1.4.68.



tenido se añade éter etílico; se lleva hasta reflujo y después se enfría a entre 0 y +5°C, se filtra con succión el precipitado formado y se obtienen 6,95 g. de 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9,11-dieno. P. de f. = 128°C.

Una muestra de este producto es purificada por cristalización en metanol. P. de f. = 129-130°C;  $[\alpha]_D^{25} = -64^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1%, en metanol).

Análisis :  $C_{19}H_{24}O_3 = 300,38$

Calculado : C = 75,96% H = 8,05%

Encontrado: C = 75,8 H = 8,1

Espectro U.V. (etanol)

Máx. a 290 milimicras (  $\epsilon = 23.800$  )

Que se sepa, el 3,5,17-trioxo 11-bromo 13beta-etil 4,5-seco gona-9-eno y el 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9,11-dieno no están descritos en la literatura.

Fase D: 3,17-dioxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno

A 8 cm<sup>3</sup> de disolución de potasa en metanol, con 5 g. por cien cm<sup>3</sup>, disolución a la que se ha desprovisto de oxígeno haciendo burbujear un gas inerte, se añaden, bajo atmósfera inerte, 1 g. de 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9,11-dieno, se agita durante una hora y media a 25-30°C, se neutraliza por adición de ácido acético, se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de agua y hielo, se filtra con succión el precipitado formado, se lava, se seca, y se obtienen 0,89 g. de 3,17-dioxo 13 beta-etil gona-4,9,11-trieno. P. de f. = 140°C,  $[\alpha]_D^{25} = +200^\circ \pm 3,5^\circ$  (c = 0,5%, en cloroformo).

1.4.68.



Una muestra de este producto es purificada por cristalización en etanol. P. de f. = 145°C,  $[\alpha]_D^{20} = +202^\circ$  ( $c = 0,54\%$ , en cloroformo).

Espectro U.V. (etanol)

5 Máx. en 339 milimicras ( $\lambda = 29.550$ )

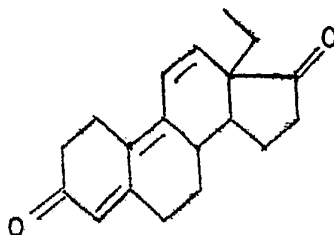
Este producto es idéntico al descrito en la patente belga 674.178.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 6 de Enero de 1967, bajo el número P.V. 90.265, 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:

15 1.- Un procedimiento de preparación de un compuesto gonatriénico de la fórmula:



18 caracterizado por oxidar la función alcohol en posición 17  
1.3.68.



del 3,5-dioxo 13 beta-etil 17 beta-hidroxi 4,5-seco gona-9-eno; hacer reaccionar un ortoformiato de alcohol inferior, en presencia de un agente ácido, con el 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno formado; obtener el 3-metil 3-alcoxi 4-oxa 13 beta-etil 17-oxo gona-5(10),9(11)-dieno, que es bromado selectivamente por medio de un agente de bromación en la posición 11, deshidrobromar por acción de un agente básico el 3,5,17-trioxo 11-bromo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno formado; obtener el 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9,11-dieno, que es ciclado por acción de un agente alcalino en medio anhidro, y obtener el compuesto I deseado.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación de la función alcohol, en posición 17, del 3,5-dioxo 13 beta-etil 17 beta-hidroxi 4,5-seco gona-9-eno, es efectuada por acción de una mezcla sulfocrómica, trabajando en medio acetónico.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ortoformiato de alcohol inferior utilizado para la condensación con el 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno, es el ortoformiato de etilo, y esta condensación es llevada a cabo en presencia de una cantidad catalítica de ácido paratoluenosulfónico.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la bromación selectiva en posición 11 del 3-metil 3-etoxi 4-oxa 13 beta-etil 17-oxo gona-5(10),9(11)-dieno es llevada a cabo por acción de N-bromosuccinimida, y se trabaja en el seno de dimetilformamida.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidrobromación del 3,5,17-

1.4.68.

11 7 ABR.



trioxo 11-bromo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9-eno es llevada a cabo in situ, sin aislamiento intermedio del derivado bromado.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la deshidrobromación es efectuada en el seno de dimetilformamida, en presencia de carbonato de litio y de bromuro de litio.

10 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente básico utilizado para efectuar la ciclación del núcleo A del 3,5,17-trioxo 13 beta-etil 4,5-seco gona-9,11-dieno es el hidróxido de potasio, y se trabaja en medio metanólico.

8.- Un procedimiento de preparación de un compuesto gonatriénico.

15 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.

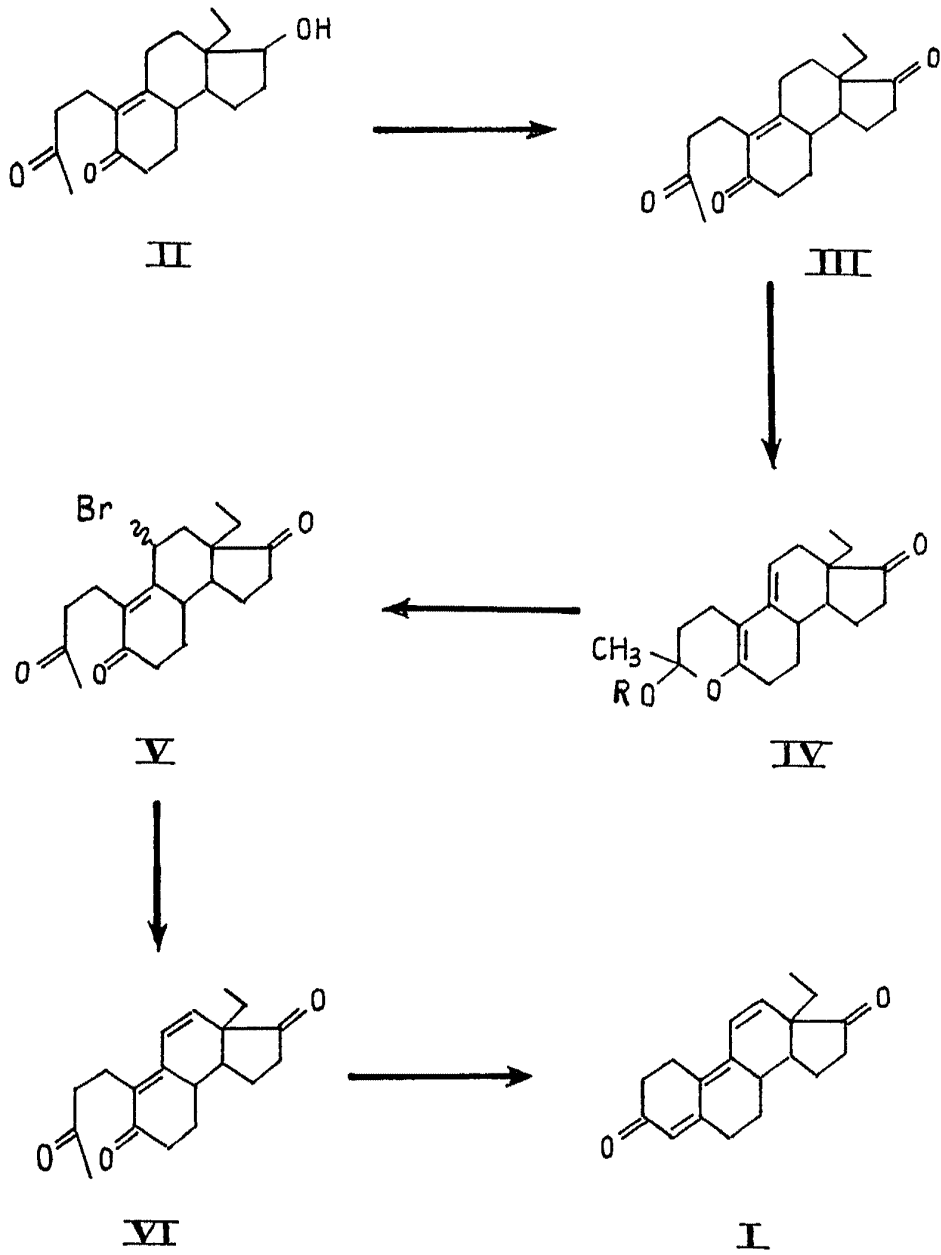
Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 7 ABR. 1968.

P. A.

Alberto de Eizaburo  
Por Fidei.

G.D.S.  
1.4.68.



ESCALA VARIABLE

Ailse  
*[Handwritten signature]*