

556821

P.- 38.929

Nº 1.211 E



B2 AGI  
B2 AGD

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
en  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

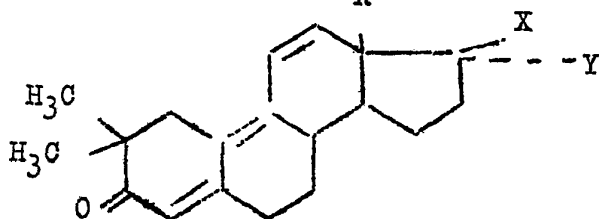
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida en  
35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS 2,2-DIMETIL ESTE -  
ROIDES INSATURADOS" (Clase Internacional C07d)

=====

En la solicitud de Patente española núm. 355.192 presentada el 19 de junio de 1968, se ha descrito un procedimiento de preparación de 2alfa, 2beta, 17alfa-trimetil 3-oxo 17beta-OR estra 4,9,11-trienos, en que R representa hidrógeno o un radical alcohilo o cicloalcohilo. Dicho procedimiento consistía esencialmente en formular un 3-oxo 17-  
 5 alfa metil 17beta-hidroxi estra 4,9,11-trieno para formar una sal de 2-formil 3-oxo 17alfa-metil 17beta-hidroxi estra-4,9, 11-trieno, y en metilar este último, para obtener el 2 alfa,  
 10 2beta,17alfa-trimetil 3-oxo 17beta-hidroxi estra-4,9,11-trieno buscado.

Se ha encontrado ahora, y esto constituye el objeto del presente invento, que dicho procedimiento podía ser extendido, de manera más general, a la preparación de los derivados esteroideos de fórmula general I  
 15



20 en la cual R representa un radical alcohilo inferior que tiene especialmente de 1 a 4 átomos de carbono; X representa OR', siendo R' hidrógeno, un alcohilo, un cicloalcohilo, un alcoxialcohilo, un arilo, un radical monovalente derivado de un heterociclo aromático o saturado, un acilo de un ácido  
 25 orgánico inferior; Y representa hidrógeno o un radical al -



cohilo inferior, o también X + Y representan en conjunto un oxígeno cetónico protegido bajo forma de una función hidrolizable a cetona, tal como un cetal.

5 Los nuevos compuestos, obtenidos por el procedimiento del invento, poseen propiedades hormonales interesantes y ejercen especialmente una actividad anti-andrógena.

10 El procedimiento de preparación, según el invento, de estos nuevos compuestos que realiza la gem-dimetilación, consiste principalmente en condiciones de trabajo tales como que a partir de la fijación del primer metilo, el carbanión del derivado monometilado se forma inmediatamente, para asegurar la fijación del segundo metilo. Por consiguiente, no se aísla el derivado monometilado y la acción del mismo agente de metilación permite la obtención directa del producto dimetilado deseado.

15 Con este fin, se puede preparar en primer lugar el derivado 2-formilado el cual, tratado con un agente de metilación, y especialmente con yoduro de metilo en presencia de un agente alcalino en exceso, proporciona el derivado monometilado cuyo radical formilo es eliminado "in situ" por el agente alcalino, haciendo aparecer el carbanión del derivado monometilado, el cual, a su vez, bajo la acción del yoduro de metilo presente en el medio de reacción, proporciona el derivado gem-dimetilado.

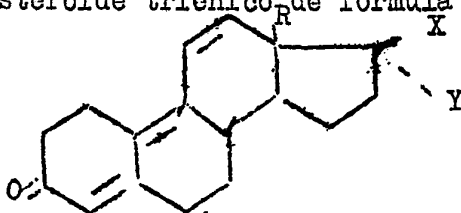
25 Como agente alcalino, se utilizará preferentemente



un carbonato de metal alcalino o un ter-alcoholato de metal alcalino tal como por ejemplo el ter-butilato de potasio o el ter-amilato de potasio. Igualmente, puede convenir un hidruro alcalino tal como por ejemplo el hidruro de sodio.

5 El derivado 2-formilado de partida se obtendrá haciendo reaccionar un agente de formilación tal como, por ejemplo, el formiato de etilo en presencia de hidruro de sodio sobre un esteroide triénico de fórmula general II

10



lo cual conduce a la sal sódica del derivado 2-formilado correspondiente, que se somete a la gem-dimetilación tal como se describe más arriba.

15 El carbanión del derivado 2-monometilado del esteroide triénico puede obtenerse también directamente a partir del esteroide de fórmula II. Para esto, se somete, a éste a la acción de un agente de metilación y especialmente del yoduro de metilo, en presencia de un agente alcalino tal como el ter-butilato de potasio trabajando a baja temperatura en medio fuertemente enolizante y especialmente en hexametilfosforotriamida; el carbanión del derivado 2-monometilado resultante experimenta inmediatamente, "in situ" la introducción del segundo metilo en posición 2, de manera

25



que este procedimiento no comprende finalmente, desde el punto de vista de operaciones a realizar, más que una única etapa para pasar de la estructura II a la estructura I.

5 Se ejecuta dicha variante del procedimiento del invento preferentemente en dos etapas:

1) introducción del esteroide de partida y del yoduro de metilo en un disolvente conveniente tal como, por ejemplo, un éter y especialmente el tetrahidrofurano.

10 2) Adición del alcoholato alcalino en el disolvente enolizante tal como la hexametilfosforotriamida a la solución del esteroide según 1).

15 Esta adición debe efectuarse bajo fuerte enfriamiento, del orden de  $-35^{\circ}\text{C}$ , con el fin de disminuir las reacciones secundarias entre el yoduro de metilo y el alcoholato alcalino que producen el riesgo de disminuir el rendimiento; seguidamente, se deja que la mezcla de reacción suba hasta la temperatura ambiente, y después se aísla el producto formado según los métodos usuales.

20 Es evidente que si el esteroide de partida lleva un hidroxilo libre en 17 ( $\text{R}' = \text{H}$ ), bajo estas condiciones la metilación puede conducir al éster metílico correspondiente.

25 Se ha encontrado que en los casos en que se desea proteger este hidroxilo, podía obtenerse un bloqueo particularmente conveniente transformando el alcohol 17 en éter tetrahidropiránílico. El éter se obtiene por acción



del dihidropirano trabajando en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido para-toluenosulfónico. La separación de éste éter después de metilación se realiza con facilidad por hidrólisis ácida, trabajando por ejemplo en una  
5 mezcla acuosa de ácido acético y de ácido perclórico.

Después de la liberación del hidroxilo, se puede transformar a éste en el éster o éter deseado según los métodos clásicos, o en el caso en que  $Y = H$ , oxidarlo a cetona y proceder a la alcoholación de ésta a continuación.

10 Los ejemplos siguientes harán comprender mejor el invento. No presentan ningún carácter limitativo.

Ejemplo I: Preparación del 2 alfa,2beta-17alfa-trimetil-3-oxo-17beta-hidroxi estra 4,9,11-trieno por formilación previa.

15 Se introducen 10 g de 3-oxo 17alfa-metil 17beta-hidroxi estra-4,9,11-trieno y 16 cm<sup>3</sup> de formiato de etilo en 500 cm<sup>3</sup> de benceno, se añaden 3 g de hidruño de sodio en suspensión al 50% en aceite de vaselina y se abandona la mezcla de reacción durante 5 horas bajo agitación y bajo gas  
20 inerte a la temperatura ambiente; se filtra y se seca bajo vacío, se obtienen 17 g de sal de sodio del derivado 2-formilado que se disuelven en 65 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, bajo agitación, manteniendo la temperatura en 25°C; se añaden 3,9 g de carbonato de potasio y 25 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, se  
25 agita durante una hora a la temperatura ambiente, se vierte



AGO. 1968

la mezcla de reacción en agua y se extrae con éter isopropílico; se lavan las fases orgánicas con agua, se seca y se evapora hasta sequeda, se recogen 11,245 g de producto crudo que se cromatografía sobre sílice; se obtienen 1,815 g del derivado 2,2-dimetilado que se purifica por empastado en éter isopropílico, y después por recristalización en acetato de etilo en caliente y en frío; se obtienen 0,839 g de 2alfa,2beta,17alfa-trimetil-3-oxo 17beta-hidroxi estra-4,9,11-trieno, que funde a 139°C.

10

Análisis:  $C_{21}H_{28}O_2 = 312,42$ 

Calculado: C % 80,72 H% 9,03

Encontrado: 80,85 9,1

Espectro de I.R. ( en cloroformo ) :

15

Trienona C=O compleja a 1.667-1.640  $cm^{-1}$ C=C a 1 589  $cm^{-1}$ OH a 3 600  $cm^{-1}$ Espectro de U.V. ( en etanol):

20

Max a 237  $m\mu$   $\xi = 5 840$ Inflexión hacia 270  $m\mu$   $\xi = 3 280$ Max. a 341  $m\mu$   $\xi = 30 000$ Dicroísmo circular ( en etanol)

25

 $^{\wedge}\xi_{364} = + 7,2$  $^{\circ}\xi_{325} = - 7,2$  $^{\circ}\xi_{257} = + 0,32$  $^{\Delta}\xi_{235} = - 8,4$



Por metilación del 2alfa,2beta,17alfa-trimetil-3-oxo-17beta-hidroxi estra-4,9,11-trieno por medio de yoduro de metilo y de hidruro de sodio en un disolvente polar, se obtiene el 2alfa,2beta, 17alfa-trimetil 17beta-metoxi-3-oxo estra-4,9,11-trieno, p. de f. 152°C. El producto se presenta bajo forma de un sólido amarillo, perfectamente cristalizado, soluble en etanol y cloroformo. Su poder rotatorio es de  $[\alpha]_D^{25} -57^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 0,5\%$ , en cloroformo).

Espectro de I.R. :

C=O complejo a  $1656 - 1640 \text{ cm}^{-1}$

C=O complejo a  $1778 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de U.V. ( en etanol)

max. 236 m $\mu$   $\epsilon = 5800$

inflexión 270 m $\mu$   $\epsilon = 3200$

max. 340 m $\mu$   $\epsilon = 30100$

Ejemplo II: Preparación del 2alfa,2beta,17alfa-trimetil-3-oxo-17beta-hidroxi estra-4,9,11-trieno por metilación directa del producto cuyo alcohol en 17 es protegido bajo forma de éter tetrahidropiránflico.

1ª) Preparación del éter tetrahidropiránflico.

Se introducen 21,7 g de 3-oxo-17beta-hidroxi 17alfa-metil estra-4,9,11-trieno en 870 cm<sup>3</sup> de éter anhidro, se añaden 30 cm<sup>3</sup> de tetrahidropirano y 540 mg de ácido para-toluenosulfónico ( monohidratado). La mezcla de reacción,



ASO. 49

puesta bajo atmósfera de nitrógeno, es agitada a la temperatura ambiente durante 23 horas y después se añaden 2,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina y se lava con una solución diluída de bicarbonato de sodio y con agua. Se extrae con éter, se  
5 seca y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

El residuo está constituido por el 3-oxo 17alfa-metil-17beta-tetrahidropiraniolxi estro-4,9,11-trieno que se utiliza tal como está para la metilación.

2<sup>a</sup>).- Metilación Se disuelve el producto obtenido en la etapa precedente en 560 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro puesto bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 113 cm<sup>3</sup> de yoduro de metilo, se agita y se introduce en el espacio de 1,5 horas, enfriando hasta -35°C ( $\pm$  5°) una solución, preparada a la temperatura ambiente, de 57 g de ter-butolato de potasio, 570 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro y 140 cm<sup>3</sup> de hexametil-fósforotriamida; y se abandona seguidamente a la temperatura ambiente durante una hora aproximadamente, después se vierte en agua y se extrae con éter de petróleo. Los extractos son lavados con agua,  
10  
15  
20 son secados y son evaporados hasta sequedad bajo vacío.

El residuo está constituido por el 2alfa,2beta, 17alfa-trimetil-3-oxo-17beta-tetrahidropiraniolxi estro-4,9,11-trieno que se somete, sin otra purificación, a la hidrólisis.

25 3).- Separación del éter en 17.- Se disuelve



el residuo de la etapa precedente en 140 cm<sup>3</sup> de tetrahidro-  
furano trabajando bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden 56  
cm<sup>3</sup> de ácido acético y 11,2 cm<sup>3</sup> de ácido perclórico concen-  
trado y se abandona la mezcla de reacción a 25-30°C durante  
5        dos horas. Se vierte seguidamente en agua, se extrae con clo-  
ruro de metileno, se lavan los extractos con agua, después  
con sosa 1N y de nuevo con agua, se seca y se evapora hasta  
sequedad bajo vacío.

Se cristaliza el residuo en éter isopropílico y  
10        después se recristaliza en éter etílico. Se recoge 12,4 g  
( o sea un rendimiento de 52%) de 2alfa, 2beta, 17alfa-tri-  
metil-3-oxo 17beta-hidroxi estro-4,9,11-trieno, p. de f.  
139°C, idéntico al producto del Ejemplo 1.

A partir de las aguas madres de cristalización,  
15        se recupera una cantidad suplementaria de producto por cro-  
matografía sobre silicato de magnesio y elución con cloru-  
ro de metileno al 0,5% de metanol. El rendimiento global  
llega de esta manera a 62%.

La presente solicitud que corresponde a la pre-  
20        sentada en Francia, con fecha 20 de Septiembre de 1967, ba-  
jo el N<sup>o</sup> 121.655 se acoge a los beneficios del artículo 51  
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

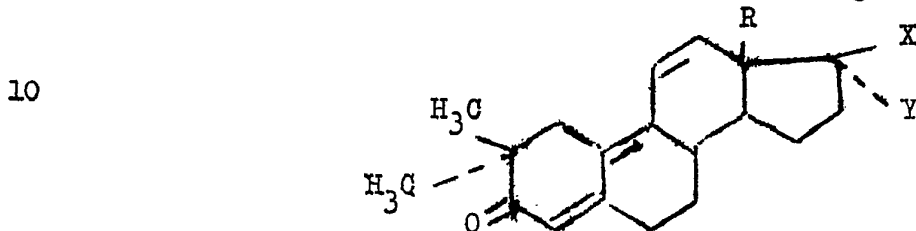
25



N O T A

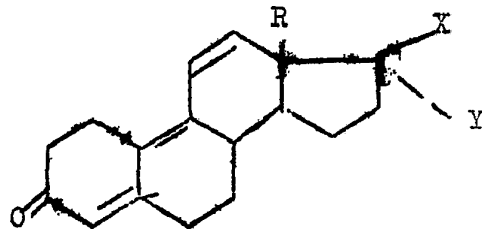
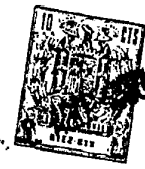
5 Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-  
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

1.- Un procedimiento de preparación de los 2,2-  
dimetil esteroides insaturados de fórmula general:



15 en la cual R representa un radical alcohilo inferior que tie-  
ne especialmente de 1 a 4 átomos de carbono, X representa  
OR', siendo R' hidrógeno, un alcohilo, un cicloalcohilo, un  
alcoxialcohilo, un arilo, un radical monovalente derivado de  
un heterociclo aromático o saturado, un acilo de un ácido  
orgánico inferior; Y representa hidrógeno o un radical al-  
cohilo inferior; o también X + Y representa en conjunto un  
20 oxígeno cetónico protegido bajo forma de una función hidro-  
lizable a cetona, tal como un cetal, caracterizado porque se  
hace reaccionar un agente de formilación, tal como por ejem-  
plo formiato de etilo, en presencia de hidruro de sodio,  
con un esteroide triénico de fórmula general:

25

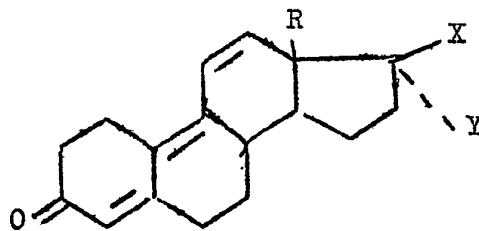


5

lo cual conduce a la sal sódica del derivado 2-formilado correspondiente que se somete a la gem-dimetilación por medio de un agente de metilación, tal como yoduro de metilo, en presencia de un agente alcalino, y se aísla el compuesto buscado.

10

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se somete a un compuesto de la fórmula general



15

en la cual R, X e Y tienen el significado antes citado, a la acción de un agente de metilación, tal como yoduro de metilo, en presencia de un agente alcalino, tal como el ter-butilato de potasio, trabajando a baja temperatura y en medio fuertemente enolizante, tal como hexametilfósforo - triamida, y se aísla el compuesto buscado.

20

3.- Un procedimiento de preparación de los 2,2-dimetil esteroides insaturados.

25



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 2 AGO. 1968

P.A.

*[Handwritten signature]*  
Alberto de Lizasoain  
Por Poder