

400871



Int. Cl.: <u>CO7J</u>

P.-- 50.335

1454 E.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN en ESPAÑA por 20 AÑOS

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS ESTEREOISOMERICOS
TRIENICOS"

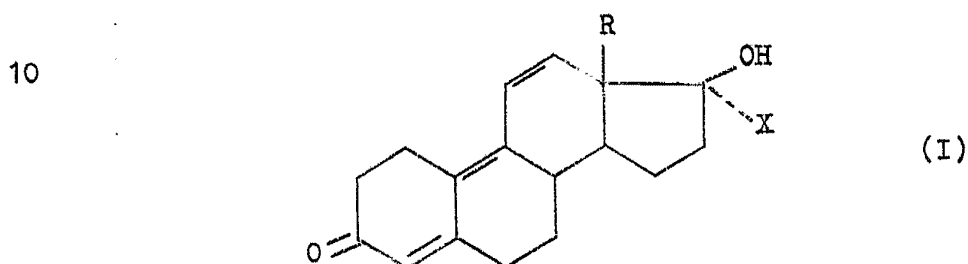
(Clase Internacional CO7c)

400871



La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de preparación de derivados esteroideos triénicos.

La invención tiene más precisamente por objeto un procedimiento de preparación de los derivados esteroi-
5 des triénicos de fórmula general I :



15 en la cual R representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, X representa un radical de hidrocarburo saturado o no saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical cicloalcohilo, que tiene de 3 a
20 6 átomos de carbono.

En los compuestos I, R representa, preferentemen-
te, un radical metilo, etilo, propilo o isopropilo, X re-
presenta especialmente un radical metilo, etilo, propilo,
isopropilo, un radical vinilo, alilo, 2'-metilalilo o iso-
25 butenilo, un radical etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo,

400871

26



2-butenilo o butadienilo, un radical cloroetinilo o trifluoropropinilo, un radical ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5 Los compuestos I están dotados de propiedades fisiológicas interesantes. Manifiestan especialmente una actividad progestomimética, andrógena o antiolesterolémica.

Se conocían ya procedimientos de preparación de ciertos compuestos de fórmula I. Así es como, según la patente francesa nº 1 492 782, para obtener el 3-oxo-13 β -
10 -etil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-gona-4,9,11-trieno, es decir el compuesto I para el cual R= etilo, X= etinilo, se preparaba el etilencetal en posición 3 del 3,17-dioxo-
-13 β -etil-gona-4,9,11-trieno, que se sometía a la acción de un agente de etinilación para obtener el 3,3-etil-
15 lendioxi-13 β -etil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-gona-4,9,11-trieno que, por hidrólisis de la función cetal en posición 3, proporcionaba el trieno deseado.

Se ha encontrado ahora un nuevo procedimiento de preparación de los compuestos I que consiste en utilizar
20 zar como producto de partida, no un esteroide 4,9,11-triénico ya completamente ciclisado como en la patente ya mencionada, sino un esteroide 9,11-diénico cuyo ciclo A no se ha formado aún.

Este nuevo procedimiento, objeto de la invención,
25 se ilustra mediante el esquema de los dibujos adjuntos. Se

400871



caracteriza esencialmente porque se cataliza selectivamente en posiciones 3 y 5 el 3,5,17-trioxo-13 β -R-4,5-seco-gona-9,11-dieno II, por acción del etilenglicol en presencia de un catalizador ácido, para obtener el 3,5-bis-etilendioxi-13 β -R-17-oxo-4,5-seco-gona-9,11-dieno III, se somete este compuesto a la acción de un reactivo organometálico cuyo radical orgánico es X, para obtener el 3,5-bis-etilendioxi-13 β -R-17 α -X-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno, IV, del que se hidrolizan en medio ácido las funciones cetales, y se cicliza el 3,5-dioxo-13 β -R-17 α -X-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno resultante, V, por acción de un agente básico para obtener el 3-oxo-13 β -R-17 α -X-17 β -hidroxi-gona-4,9,11-trieno, I, deseado.

El catalizador ácido en presencia del cual se efectúa la catalización selectiva en posiciones 3 y 5 del 3,5,17-trioxo-13 β -R-4,5-seco-gona-9,11-dieno, II, es con preferencia el ácido paratoluensulfónico.

Esta catalización se efectúa ventajosamente en presencia de un ortoformiato de alcohol inferior, especialmente en presencia de ortoformiato de etilo.

Esta operación constituye una etapa particularmente notable del procedimiento de la invención. Se efectúa, en condiciones suaves, con un rendimiento excelente, mientras que la catalización selectiva en posición 3 del 3,17-dioxo-gona-4,9,11-trieno, compuesto ya ciclizado, tal co

400871

26



mo se efectuaba en la patente francesa nº 1 492 782, no da
ba más que un rendimiento mediocre, del orden del 50 al
60%.

El reactivo organometálico cuyo radical orgánico
5 es X, a la acción del cual se somete el 3,5-bis-etilendio
xi-13^B -R-17-oxo-4,5-seco-gona-9,11-dieno, III, es espe-
cialmente un halogenuro organo-magnésico : Hal Mg X, re-
presentado Hal un átomo de cloro, de bromo o de yodo, o un
derivado de metal alcalino X M, siendo M especialmente un
10 átomo de litio, de sodio o de potasio.

El ácido utilizado para hidrolizar las funciones
cetales en posiciones 3 y 5 del 3,5-bis-etilendioxi-13^B -
-R-17^X -X-17^B -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno, IV, es
especialmente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido
15 acético, ácido cítrico, ácido paratoluensulfónico. Esta
hidrólisis se puede efectuar en uno o varios disolvente,
tales como, por ejemplo, un alcohol como metanol, etanol
o isopropanol, una cetona tal como acetona, un hidrocarburo
tal como benceno o tolueno,

20 El agente básico por medio del cual se efectúa
la ciclización del 3,5-dioxo-13^B -R-17^X -X-17^B -hidro-
xi-4,5-seco-gona-9,11-dieno es especialmente un alcoholato
alcalino, tal como metilato de sodio, etilato de sodio,
terbutilato de sodio o de potasio, teramilato de potasio
25 o incluso una base alcalina como sosa o potasa.

400871

26 ABR 1958



Cada una de estas etapas y principalmente aquella que consiste en efectuar la cetalización selectiva en posiciones 3 y 5 se efectúan con muy buenos rendimientos, de esta forma el procedimiento de la invención posee, sobre los procedimientos ya existentes y en particular sobre el procedimiento de la patente francesa nº 1 492 782, la ventaja de conducir a un rendimiento global muy elevado de compuesto I, partiendo de un derivado diénico no ciclisado fácilmente accesible en las síntesis de esteroides.

La invención tiene igualmente por objeto los nuevos compuestos intermedios obtenidos en el curso del procedimiento.

Los 3,5,17-trioxo-13^β-R-4,5-seco-gona-9,11-dienos pueden ser preparados según el procedimiento descrito en la patente belga nº 708 997.

El ejemplo siguiente ilustra el procedimiento de la invención, pero sin aportarle ningún carácter limitativo.

Ejemplo : 3-oxo-13^β-etil-17^{ox}-etinil-17^β-hidroxi-gona-4,9,11-trieno

(I con R = -C₂H₅, X = -C ≡ CH)

25

9.3.72

400871

26



Etapa A : 3,5-bis-etilendioxi-13-etil-17-oxo-4,5-seco-
-gona-9,11-dieno

(III con R = $-C_2H_5$)

5

Es una mezcla de 20 cm³ de etilenglicol y de 7,5 cm³ de ortoformiato de etilo, se introducen 5 g de 3,5,17-trioxo-13-etil-4,5-seco-gona-9,11-dieno.

Se añaden 0,10 g de ácido paratoluenosulfónico, se agita durante dieciseis horas a 20°C, se añaden 0,2 cm³ de piridina, se enfria a 0°C, se agita durante una hora a esta temperatura, se aísla mediante filtración con succión el precipitado formado, se le lava, se le seca y se obtienen 6,05 g de 3,5-bis-etilendioxi-13-etil-17-oxo-4,5-seco-gona-9,11-dieno, punto de fusión = $138^{\circ}C \frac{1.0}{D} / 20 = -98,5^{\circ}$ ($\rho = 0,5\%$, en metanol con 1% de piridina), que se utiliza tal como está para la etapa siguiente.

15

Una muestra de este producto se cristaliza en metanol con 1% de piridina.

20

<u>Análisis:</u>	$C_{23}H_{32}O_5$	=	388,49		
Calculado :	C% 71,10	H% 8,30	O% 20,59		
Encontrado:	71,0	8,4	20,8		

25

9.3.72

- 7 -

400871



Espectro U.V. (en etanol)

Inflexión: a 244 n.m. $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 575

máx. a 249-250 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 604

5

máx. a 289 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 16

De forma análoga, partiendo del 3,5,17-trioxo-
-4,5-seco-estra-9,11-dieno, se obtiene el 3,5-bis-etilen-
10 dioxo-17-oxo-4,5-seco-estra-9,11-dieno, y partiendo del
3,5,17-trioxo-13 β -n-propil-4,5-seco-gona-9,11-dieno, se
obtiene el 3,5-bis-etilendioxo-13 β -n-propil-17-oxo-4,5-
-seco-gona-9,11-dieno.

15 Etapa B: 3,5-bis-etilendioxo-13 β -etil-17-oxo-4,5-seco-gona-9,11-dieno (IV con R = etil
lo y x = -OH)

En 50 cm³ de tetrahidroturano se introducen 7,5
20 g de ter-butolato de potasio, se hace borbotear acetileno
durante treinta minutos, se introducen 5 g de 3,5-bis-eti-
lendioxo-13 β -etil-17-oxo-4,5-seco-gona-9,11-dieno, se
agita durante una hora y treinta minutos a 20°C bajo borbo-
teo de acetileno, se vierte la suspensión obtenida en una
25 solución acuosa de cloruro de amonio, se agita, se separa



mediante filtración con succión el precipitado formado, se le lava, se le seca y se obtienen 5,23 g de 3,5-bis-etilendioxi-13^β-etil-17^α-etinil-17^β-hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno, punto de fusión = 178°C, que se utiliza tal como está para la etapa siguiente.

Una muestra de este producto se cristaliza en metanol con 1% de piridina. Punto de Fusión = 180°C. $\alpha_D^{20} = -138^\circ$ ($c = 0,5\%$, en metanol con 1% de piridina)

10 Análisis: $C_{25}H_{34}O_5 = 414,52$
 Calculado: C% 72,43 H% 8,26
 Encontrado: 72,2 8,2

Espectro U.V. (en etanol)

15 Inflexión a 245 nm E $\frac{1\%}{1\text{cm}} = 602$
 máx. a 249 nm E $\frac{1\%}{1\text{cm}} = 617$
 Inflexión a 259 nm E $\frac{1\%}{1\text{cm}} = 379$

De forma análoga:

20 - partiendo del 3,5-bis-etilendioxo-17-oxo-4,5-seco-estra-9,11-dieno, por acción del acetiluro de potasio, se obtiene el 3,5-bis-etilendioxo-17^α-etinil-17^β-hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno, por acción del bromuro de metilmagnesio se obtiene el 3,5-bis-etilendioxo-17^α-metil-17^β-hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno, por acción del deriva

400871



do de litio del cloroacetileno se obtiene el 3,5-bis-etilendioxo-17 α -cloroetil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno, por acción del ciclopropil-litio se obtiene el 3,5-bis-etilendioxo-17 α -ciclopropil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno;

5 - partiendo del 3,5-bis-etilendioxo-13 β -n-propil-17-oxo-4,5-seco-gona-9,11-dieno, por acción del acetiluro de potasio se obtiene el 3,5-bis-etilendioxo-13 β -n-propil-17 α -etil-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno,

10

Etapa C : 3,5-dioxo-13 β -etil-17 α -etil-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno (V con R = C₂H₅ y X = -C≡OH)

15

En 15 cm³ de acetona se introducen 5 g de 3,5-bis-etilendioxo-13 β -etil-17 α -etil-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno, se añaden 7,5 cm³ de solución acuosa aproximadamente 3 N de ácido clorhídrico, se agita durante dos horas a 20°C, se vierte la solución resultante en una mezcla de agua y de hielo, se agita, se aísla filtrando con succión el precipitado formado, se le lava, se le seca y se obtienen 3,6 g de 3,5-dioxo-13 β -etil-17 α -etil-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno, punto de fusión= 115°C, que se utiliza tal como está para la etapa

20 siguiente.

25

9.3.72

400871

26 ABR 1972



Se cristaliza en éter etílico una muestra de este producto, punto de fusión = 116°C, $[\alpha]_D^{20} = -85,5^\circ$ ($c = 0,5\%$, en metanol).

5 Análisis: $C_{21}H_{26}O_3 = 326,42$
 Calculado : C% 77,26 H% 8,03
 Encontrado: 77,3 7,7

Espectro U.V. (en etanol)

10 máx. a 292 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 782$

De forma análoga:

- partiendo del 3,5-bis-etilendioxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno se obtiene el 3,5-dioxo-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno;
- 15 - partiendo del 3,5-bis-etilendioxi-17 α -metil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno se obtiene el 3,5-dioxo-17 α -metil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno;
- partiendo del 3,5-bis-etilendioxi-17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno se obtiene el 3,5-dioxo-17 α -cloroetinil-17 β -hidroxi-estra-9,11-dieno;
- 20 - partiendo del 3,5-bis-etilendioxi-17 α -ciclopropil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno se obtiene el 3,5-dioxo-17 α -ciclopropil-17 β -hidroxi-4,5-seco-estra-9,11-dieno;
- 25

400871

26



- partiendo del 3,5-bis-etilendioxi-13 β -n-propil-17 α -
-etinil-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno se obtiene
el 3,5-dioxo-13 β -n-propil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,5-
-seco-gona-9,11-dieno.

5

Etapa D : 3-oxo-13 β -etil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-gona-4,9,11-trieno (I con R = -C₂H₅, X = -C \equiv CH)

Se disuelven bajo atmósfera inerte 3 g de 3,5-
10 -dioxo-13 β -etil-17 α -etinil-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-
-9,11-dieno en 15 cm³ de metanol, se introducen lentamente
5,4 cm³ de solución metanólica de potasa al 10%, se lleva
a reflujo la solución obtenida, y se la mantiene en él
durante dos horas, se enfria, se añaden 0,5 cm³ de ácido
15 acético, se vierte la solución de reacción en una mezcla
de agua y de hielo, se enfria, se agita, se aísla por filtración
con succión el precipitado formado, se le lava,
se le seca y se obtienen 2,83 g de producto bruto, punto
de fusión = 148°C.

20

Los 2,83 g de producto bruto obtenidos anteriormente se disuelven en cloruro de metileno, se añade Florisil (silicato de magnesio activado) a la solución, se agita, se elimina el Florisil por filtración, se concentra el producto filtrado hasta sequedad por destilación a presión reducida,
25 se añade al residuo éter sulfúrico, se lleva a re



flujo, se enfria, se agita, se aísla por filtración con succión el precipitado formado, se le lava, se le seca y se obtienen 2,6 g de 3-oxo-13^β-etil-17^α-etinil-17^β-hidroxi-gona-4,9,11-trieno, punto de fusión = 150°C,
 5 $\frac{17^{\alpha}}{D} \frac{20}{D} = + 830$ ($\underline{c} = 1\%$, en etanol).

Este compuesto es idéntico al descrito en la patente francesa nº 1.492.782.

De forma análoga:

- partiendo del 3,5-dioxo-17^α-etinil-17^β-hidroxi-4,5-
 10 -seco-estra-9,11-dieno se obtiene el 3-oxo-17^α-etinil-17^β-hidroxi-estra-4,9,11-trieno, punto de fusión = 167°C,
 $\frac{17^{\alpha}}{D} \frac{20}{D} = +60^{\circ}$ ($\underline{c} = 0,5\%$, en etanol) idéntico al compuesto descrito en la patente francesa nº 1 453 214;

- partiendo del 3,5-dioxo-17^α-metil-17^β-hidroxi-4,5-
 15 -seco-estra-9,11-dieno se obtiene el 3-oxo-17^α-metil-17^β-hidroxi-estra-4,9,11-trieno, punto de fusión = 169°C,
 $\frac{17^{\alpha}}{D} \frac{20}{D} = -57^{\circ}$ ($\underline{c} = 0,5\%$, en etanol) idéntico al compuesto descrito en la patente francesa nº 1 426 077;

- partiendo del 3,5-dioxo-17^α-cloroetinil-17^β-hidroxi-4,5-
 20 -seco-estra-9,11-dieno, se obtiene el 3-oxo-17^α-cloroetinil-17^β-hidroxi-estra-4,9,11-trieno, punto de fusión = 193°C,
 $\frac{17^{\alpha}}{D} \frac{20}{D} = +128^{\circ}$ ($\underline{c} = 0,6\%$, en metanol) idéntico al compuesto descrito en la patente francesa nº 1 514 075;

25 - partiendo del 3,5-dioxo-17^α-ciclopropil-17^β-hidro-

400871

28



xi-4,5-seco-estra-9,11-dieno se obtiene el 3-oxo-17~~α~~-ci-
clopropil-17^β-hidroxi-estra-4,9,11-trieno, cuyo espectro
ultravioleta presenta especialmente un máximo a 344 nm

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 825$$

5 Este compuesto es idéntico al descrito en la pa-
tente francesa nº 2 036 820.

- partiendo del 3,5-dioxo-13^β-n-propil-17~~α~~-etinil-17^β-
-hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno se obtiene el 3-oxo-13^β-
-n-propil-17~~α~~-etinil-17^β-hidroxi-gona-4,9,11-trieno.

10 El producto bruto se cristaliza en etanol, luego se desol-
vata con agua caliente, punto de fusión = 147°C, $[\alpha]_D^{20} =$
+92° (c = 0,5%, en etanol).

Este compuesto es idéntico al descrito en la pa-
tente francesa nº 1514 086.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada
en Francia el 19 de Marzo de 1971, bajo el Número 71-09709,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es-
tatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

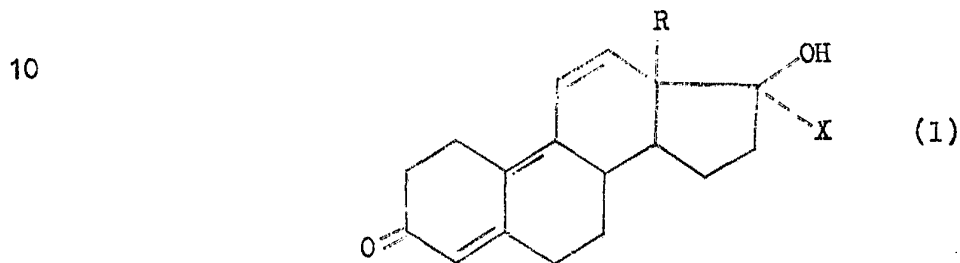
25

9.3.72



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:

- 5 1.- Procedimiento de preparación de derivados esteroideos triénicos de fórmula general:



- 15 en la cual R representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, X representa un radical de hidrocarburo, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical cicloalcohilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se cataliza selectivamente en posiciones
- 20 3 y 5 un 3,5,17-trioxo-13^B-R-4,5-seco-gona-9,11-dieno, por acción del etilenglicol en presencia de un catalizador ácido para obtener el 3,5-bis-etilendioxi-13^B-R-17-
- 25 -oxo-4,5-seco-gona-9,11-dieno correspondiente, se somete

9.3.72

MLC

400871

26



este compuesto a la acción de un reactivo organometálico cuyo radical orgánico es X, para obtener el 3,5-bis-etilen dioxi-13 β -R-17 α -X-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno correspondiente, del que se hidrolizan en medio ácido las funciones cetales, y se cicliza el 3,5-dioxo-13 β -R-17 α -X-17 β -hidroxi-4,5-seco-gona-9,11-dieno resultante, por acción de un agente básico, para obtener el 3-oxo-13 β -R-17 α -X-17 β -hidroxi-gona-4,9,11-trieno deseado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cetalización selectiva es efectuada en presencia de un ortoformiato de alcohol inferior.

3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS ESTEROIDES-TRIENICOS".

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 dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

26 ABR. 1972

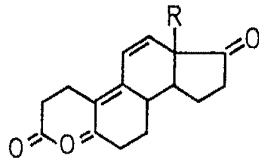
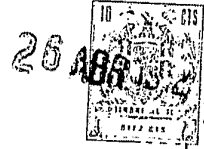
Alberto de Eizoburu
Por Poderes

25

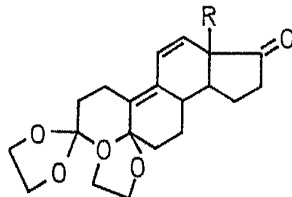
mlc

MAL/9.3.72

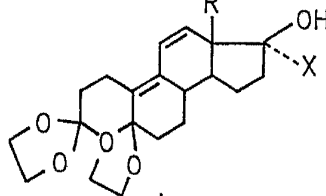
400971



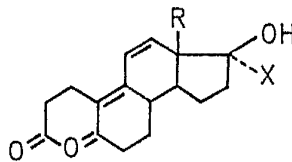
II



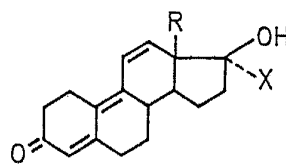
III



IV



V



I

Alberto de Siqueira
For Roche