

406543

9 S



P.- 51.936

Nº 1488 E

406543

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C, A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

sociedad anónima francesa

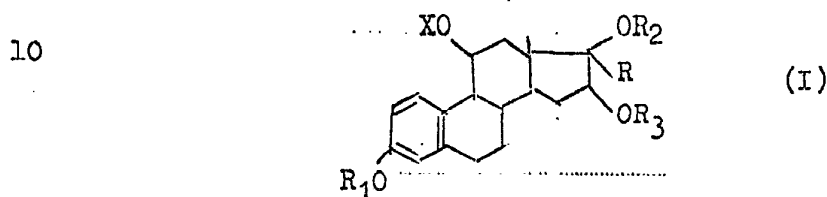
establecida en 35 Boulevard des Invalides, París,
Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 3,16^{oh}, 17^h-
TRIHIDROXI-11 (3) -ALCOXI-ESTRA-1,3,5(10)-TRIE
NOS" (Clase Internacional C07c, A61k)



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos esteroides aromáticos.

Más particularmente, la invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los 3,16 α , 17 ξ -trihidroxi-11 (β)-alcoxi-estra-1,3,5(10)-trienos de fórmula general I:



15 en la cual X representa un radical metilo o etilo; R representa hidrógeno o un radical hidrocarbonado no saturado que tiene de dos a cuatro átomos de carbono.

20 R_1 representa hidrógeno o el resto acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de uno a dieciocho átomos de carbono.

R_2 representa hidrógeno, el resto acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de uno a dieciocho átomos de carbono, cuando R es hidrógeno, o bien R_2 representa con R_3 , cuando los grupos

25



OR₂ y OR₃ tienen la misma orientación espacial, el resto de un grupo alcoholideno o aralcoholideno de la forma $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{B} \end{array}$ en la que A es hidrógeno o un radical hidrocarbonado y B es un radical hidrocarbonado;

5 R₃ representa hidrógeno, el resto acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de uno a dieciocho átomos de carbono, o bien R₃ representa con R₂, cuando los grupos OR₂ y OR₃ tienen la
10 misma orientación espacial, el resto de un grupo alcoholideno o aralcoholideno como se ha indicado más arriba; y el trazo ondulado indica que la orientación de los sustituyentes es α ó β .

Entre los compuestos de fórmula I, se pueden citar más particularmente:

- el 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno,
- el 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -metoxi 17 α -etnil-estra-1,3,5(10)-trieno, y
- 20 - el 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -metoxi 17 β -etnil-estra-1,3,5(10)-trieno.

Los compuestos de fórmula I se distinguen por propiedades farmacológicas interesantes. Manifiestan propiedades uterotrópicas y estrógenas particularmente intensas en dosis muy pequeñas. Asimis-

406543



972

5 no, manifiestan una acción antigonaotrópica muy in-
tensa. Además de ello, los compuestos hidroxilados
en posición 17 son activos por vía oral. Este alto
nivel de actividad parece sorprendente cuando se
compara con el de los otros compuestos conocidos
hidroxilados en la posición 16. Es así que el estriol
no manifiesta más que el 10% de la actividad estró-
gena del estradiol; y es así que el epiestriol no
manifiesta más que el 15% de la actividad del estra-
diol.

10 Los compuestos de fórmula I manifiestan,
por el contrario, una actividad uterotrópica neta-
mente superior a la del estradiol, e incluso, para
los compuestos sustituidos en 17 por una cadena hi-
drocarburada insaturada, una actividad por vía oral
o subcutánea superior a la del etinil-estradiol.

15 Los compuestos de fórmula I terapéutica-
mente activos permiten preparar composiciones farma-
céuticas que contienen como principio activo uno al
menos de estos compuestos.

20 Los compuestos de fórmula I encuentran
principalmente su empleo en el tratamiento de las
insuficiencias de secreción ovárica y en el trata-
miento o la prevención de los efectos secundarios
relacionados con la menopausia o con la castración.

2.9.72

406543



Se pueden emplear igualmente como tratamiento coadyuvante del adenoma prostático. Pueden utilizarse también como anticonceptivos, aisladamente o en tratamiento secuencial con un progestágeno.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo uno al menos de los compuestos terapéuticamente activos de fórmula I se presentan bajo una forma adaptada a la administración por vía oral, subcutánea, perlingual, rectal o tópica. Entre las formas farmacéuticas, se
10 podrán emplear las soluciones o suspensiones inyectables, las ampollas dispuestas para su empleo, los frascos para tomas múltiples, los comprimidos desnudos o recubiertos, las cápsulas, los comprimidos
15 sublinguales, las grageas, las emulsiones bebibles, los supositorios, las cremas, las lociones o las pomadas.

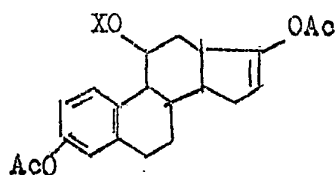
La posología útil varía según el modo de administración y la indicación terapéutica. Se
20 lona entre 10 y 20 μg por toma y entre 10 y 200 μg por día.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I se caracteriza por el hecho de que se somete una 11 β -alcoxiestrona, teniendo el
25 radical alcoxi uno o dos átomos de carbono, a la ac-



ción de un agente de acilación en medio ácido para
 obtener un 3,17-diaciloxi-11 β -alcoxi-estra-1,3,5(10)
 -tetraeno de fórmula general II:

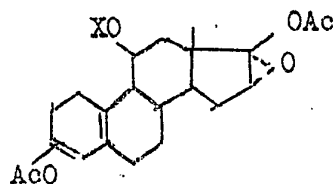
5



(II)

10 en la cual Ac representa el resto acilo de un ácido
 orgánico carboxílico que tiene de uno a dieciocho
 átomos de carbono y X mantiene el mismo significado.
 anterior, se trata con un perácido orgánico para
 obtener un 3,17 β -diaciloxi-11 β -alcoxi-16 α ,17 α
 15 -epoxi-estra-1,3,5(10)-trieno de fórmula general
 III:

20



(III)

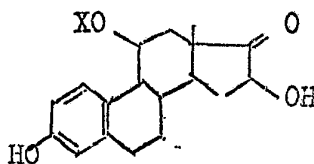
en la cual Ac y X se definen como anteriormente, se
 25 hidroliza el epóxido en medio ácido para obtener el

406543



3,16 α -dihidroxi-11 β -alcoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno de fórmula general IV:

5



(IV)

10

en la cual X se define como anteriormente, se somete el compuesto de fórmula IV - bien sea a la acción de un agente reductor alcalino, obteniendo el 3,16 α , 17 β -trihidroxi-11 β -alcoxi-estra-1,3,5(10)-trieno buscado y, si viene al caso, se esterifica dicho producto en posición 3 ó en las posiciones 3, 16 y 17 por acción de un ácido orgánico carboxílico que tenga de 1 a 18 átomos de carbono, o de uno de sus derivados funcionales;

15

20

- o bien, después de esterificación eventual con un ácido orgánico carboxílico que tenga de 1 a 18 átomos de carbono o uno de sus derivados funcionales, a la acción de un reactivo de hidrocarbonilación cuyo radical hidrocarbonilo R se define como anteriormente, se efectúa en el caso de un derivado diacila-

25

2.9.72

406543



do en las posiciones 3 y 16 α la saponificación de los derivados hidrocarbonilados en la posición 17 así obtenidos, en medio alcalino, se obtienen el 3,16 α , 17 α -trihidroxil-11 β -alcoxi 17 β -R estra 1,3,5(10)-trieno y el 3,16 α , 17 β -trihidroxil-11 β -alcoxi-17 α -R-estra-1,3,5(10)-trieno buscados, y, si viene al caso, se esterifican dichos productos en posición 3 ó en las posiciones 3 y 16 por acción de un ácido orgánico carboxílico que tenga de 1 a 18 átomos de carbono o de uno de sus derivados funcionales, o, si viene al caso, cuando los hidroxilos en las posiciones 16 y 17 poseen la misma orientación espacial, se forma un cetónido por condensación con una cetona o un aldehído alifático en presencia de un ácido mineral u orgánico.

En un modo de realización preferido, el procedimiento se puede caracterizar por los puntos siguientes:

- 1) el agente de acilación es un éster de isopropenilo o un anhídrido de ácido carboxílico,
- 2) se efectúa la acilación en presencia de un ácido mineral fuerte tal como el ácido sulfúrico o el ácido perclórico,
- 3) el perácido orgánico es un perácido alifático como el ácido peracético, el ácido perpropiónico o

406543

19



el ácido trifluoroperacético, un perácido aromático como el ácido paranitro-perbenzoico, el ácido perbenzoico, el ácido m-cloroperbenzoico o el ácido monoperftálico,

- 5 4) la hidrólisis del epóxido se efectúa por la acción de un ácido mineral fuerte como el ácido sulfúrico, el ácido perclórico o el ácido clorhídrico o de un ácido de Lewis como el trifluoruro de boro o un complejo del trifluoruro de boro con, por ejemplo, éter o ácido acético,
- 10 5) el agente reductor alcalino es un borohidruro de metal alcalino, un terbutoxiborohidruro de metal alcalino o un aluminohidruro de metal alcalino, o un metal alcalino en presencia de un alcohol,
- 15 6) la esterificación del 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -alcoxi-estra-1,3,5,(10)-trieno en 3-aciloxi-16 α ,17 β -dihidroxi-11 β -alcoxi-estra-1,3,5,(10)-trieno se efectúa por acción de un halogenuro de un ácido orgánico carboxílico en presencia de un
- 20 hidróxido de metal alcalino,
- 7) la esterificación del 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -alcoxi-estra-1,3,5(10)-trieno en 3,16 α ,17 β -triaciloxi-11 β -alcoxi-estra-1,3,5(10)-trieno se efectúa por acción de un anhídrido o de un
- 25 halogenuro de ácido orgánico carboxílico en presen-

406543



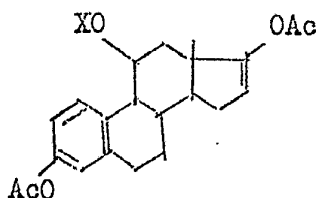
- cia de un agente básico como la piridina o la trietilamina,
- 8) el reactivo de hidrocarbonilación es un halogenuro de alquilalmagnesio, o un acetiluro de metal alcalino o el acetileno en presencia de un agente alcalino tal como el amiduro de sodio o el terbutilato de potasio, o un halogenuro de alquilalmagnesio o un alquil-litio,
- 9) la esterificación del compuesto de fórmula IV se efectúa por la acción del anhídrido acético en presencia de piridina,
- 10) la saponificación se efectúa por acción de un hidróxido de metal alcalino,
- 11) la esterificación del 3,16 α ,17 α -trihidroxi-11 β -alcoxi-17 β -R-estra-1,3,5(10)-trieno y del 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -alcoxi-17 α -R-estra-1,3,5(10)-trieno se efectúa por acción de un anhídrido de ácido orgánico carboxílico en presencia de un agente básico como la piridina o la trietilamina.

El procedimiento de la invención permite obtener los compuestos intermedios nuevos siguientes:

- a) los 3,17-diaciloxi-11 β -alcoxi-estra 1,3,5(10)16 tetraenos de fórmula general II:

2.9.72

406543

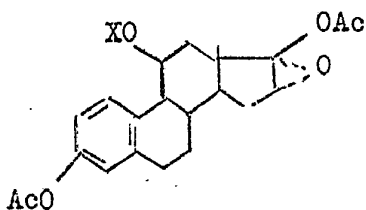


(II)

5

en la cual X representa un radical metilo o etilo,
Ac representa un resto de ácido orgánico carboxílico
co que tiene de uno a dieciocho átomos de carbono;

- 10 b) los 3,17 β -diaciloxi-11(β -alcoxi-16 α ,17 α -
epoxi-estra-1,3,5(10)-trienos de fórmula general
III:

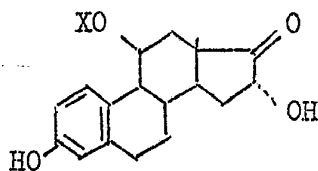


(III)

15

20 en la cual Ac y X se definen como anteriormente;

- c) los 3,16 α -dihidroxi-11(β -alcoxi-17-oxo-estra
1,3,5(10)-trienos de fórmula general IV:



(IV)

25

2.9.72



en la cual X se define como anteriormente,
así como sus ésteres con un ácido orgánico carboxí-
lico que tenga de 1 a 18 átomos de carbono.

5 Los compuestos de partida, la 11 β -metoxi-
estrona o la 11 β -etoxiestrona, se obtienen según
el procedimiento descrito en la patente francesa
núm. 1.514.122.

Los ejemplos que siguen ilustran la inven-
ción sin limitarla, no obstante.

10 Ejemplo 1: 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -metoxi-
estra-1,3,5(10)-trieno

Etapa A: 3,17-diacetoxi-11 β -metoxi-estra 1,3,5(10),16-
tetraeno.

15 Se lleva a ebullición una mezcla de 2 g
de 3-hidroxi-11 β -metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-
trieno, 14 cm³ de acetato de isopropenilo y 0,6 cm³
de una solución de 1 cm³ de ácido sulfúrico en can-
tidad suficiente para 50 cm³ de acetato de isopropen-
nilo. Se lleva a reflujo y se recogen en una hora
20 10 cm³ de destilado, añadiéndose luego 8 cm³ de ace-
tato de isopropenilo y 0,4 cm³ de la solución de
ácido sulfúrico en el acetato de isopropenilo; se
destilan de nuevo 8 cm³, se deja enfriar la solución,
se añade éter y se lava a 5°C con una solución acuo-
25 sa saturada de bicarbonato de sodio; se extrae con

406543



éter la solución de lavado, se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. El residuo cromatografiado sobre gel de sílice y eluido con mezcla benceno-acetato de etilo (90-10), permite obtener 1,2 g de 3,17-diacetoxi-11 β -metoxi-estra-1,3,5(10),16-tetraeno.

Para su análisis, se recristalizan 800 mg del producto en metanol y se obtienen 643 mg de producto puro.

El producto se presenta en forma de cristales blancos que funden a 114°C.

Espectro infrarrojo (cloroformo)

Presencia de aromático y de carbonilo

Espectro ultravioleta

19) Etanol: Inflexión hacia 262 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 14$

Máximo a 268 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 18$

Máximo a 275 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 18$

20) Etanol-NaOH N/10:

Máximo a 243 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 244$

Máximo a 299 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 75$

Etapa B: 3,17 β -diacetoxi-11 β -metoxi-16 α ,17 α -epoxi-estra-1,3,5(10)-trieno

Se disuelven 7,2 g de 3,17-diacetoxi-11 metoxi-estra-1,3,5(10),16-tetraeno en 100 cm³ de

406543

9



cloruro de metileno, se agita a -15°C en atmósfe-
 ra de nitrógeno, y se añaden 4,37 g de ácido meta-
 cloroperbenzoico, se mantiene la agitación durante
 una hora a -10°C , se vierte en una solución acuosa
 5 saturada de bicarbonato de sodio, se decanta, se
 extrae con cloruro de metileno, se lavan las fases
 orgánicas con agua, se seca sobre sulfato de sodio
 y se evapora a sequedad. Se disuelve el residuo en
 20 cm^3 de metanol hirviendo, se filtra en caliente,
 se congela durante una noche, se filtra con succión
 10 y se obtienen 6,4 g de cristales blancos de 3,17 β -
 -diacetoxi-11 β -metoxi-16 α ,17 α -epoxi-estra-1,3,5(10)
 -trieno, solubles en cloroformo, insolubles en agua,
 que funden a $131-132^{\circ}\text{C}$.

15 Espectro infrarrojo (cloroformo)

Presencia de $\text{C}=\text{O}$ 1767, 1749 cm^{-1}

Espectro ultravioleta

- 1) Etanol: Inflexión hacia 216 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 245$
 Inflexión hacia 262 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 13$
 20 Máximo a 268 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 17,2$
 Máximo a 275 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 17,4$
- 2) Etanol-NaOH N/10: Máximo a 243 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 239$
 Máximo a 299 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 72$

25 Etapa C: 3,16 α -dihidroxi-11 β -metoxi-17-oxo-estra-
 1,3,5(10)-trieno

406543.19



Se lleva a reflujo durante una hora y treinta minutos una solución de 6 g de 3,17 β -diacetoxi-11 β -metoxi-16 α ,17 α -epoxi-estra-1,3,5(10)-trieno en 30 cm³ de metanol y 6 cm³ de ácido sulfúrico 6N, y se añaden en caliente 70 cm³ de agua, se ceba la cristalización, se agita durante una hora llevando la temperatura a 20°C, se filtra con succión y se seca el producto bajo vacío, obteniéndose 4,3 g de 3,16 α -dihidroxi-11 β -metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno en forma de cristales blancos, solubles en etanol, insolubles en agua, que funden a 250°C.

Espectro infrarrojo, Nujol

Presencia de carbonilo a 1726 cm⁻¹, de C=C aromático a 1610 cm⁻¹, y de OH.

Espectro ultravioleta

1) Etanol. Inflexión hacia 220 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 238$
Inflexión hacia 228 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 180$
Máximo a 281 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 62$, o sea $\xi = 1940$
Máximo a 287 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 57$, o sea $\xi = 1780$

2) Etanol-NaOH N/10:

Máximo a 243 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 285$

Máximo a 299 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 86$

Espectro RMN, piridina deuterada

CH₃ en posición 18 73 Hz

406543 : 9



OCH ₃ en posición 11	192,5 Hz
H en posición 11	248 Hz
H en bencénico	400 Hz

Etapa D: 3,16 α , 17 β -trihidroxi-11 β -metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno

5

Se disuelven 4,3 g de 3,16 α -dihidroxi-11 β -metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno en 86 cm³ de metanol, se añaden a 15°C 1,07 g de borohidruro de sodio, y se agita luego durante cuarenta y cinco minutos a 15°C; se vierte la mezcla de reacción en agua helada, se filtra con succión el precipitado, se lava con agua y se seca a vacío; por recristalización en acetato de etilo, se obtienen 2,5 g de 3,16 α , 17 β -trihidroxi-11 β -metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno. Una nueva recristalización en etanol no modifica el punto de fusión.

10

15

El compuesto se presenta en forma de cristales blancos, poco solubles en etanol, insolubles en agua, que funden a 190-228°C.

20

Análisis: C₁₉H₂₆O₄ = 318,40

Calculado: C% 71,67 H% 8,23

Encontrado: 71,7 8,3

Espectro infrarrojo, Nujol

Bandas aromáticas a 1621, 1584 y 1494 cm⁻¹

25

Espectro ultravioleta

2.9.72

- 16 -

406543 19



1) Etanol: Inflexión hacia 216 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 212
 Inflexión hacia 221 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 205
 Inflexión hacia 229 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 149
 Máximo a 280 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 57
 Inflexión hacia 285-286 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 51

5

2) Etanol-NaOH N/10:

Máximo a 243 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 277
 Máximo a 298 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ = 82

Espectro RMN, piridina deuterada

10

CH₃ en posición 18 a 83 Hz
 OCH₃ en posición 11 a 194 Hz
 H en posición 11,16,17 a 248 Hz
 H bencénico hacia 420 Hz

Ejemplo 2: 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -metoxi-17
 etinil-estra-1,3,5(10)-trieno

15

1) Acetilación:

Se disuelven 2,8 g de 3,16 α -dihidroxi-11 β -metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno (obtenido en la etapa C del ejemplo 1) en 8 cm³ de piridina y 4 cm³ de anhídrido acético, y se calienta a 70°C durante una hora, se lleva la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se añade hielo y seguidamente ácido clorhídrico 2N hasta pH=1, se extrae con cloruro de metileno, se lavan las fases orgánicas con agua, se secan sobre sulfato de sodio

20

25

2.9.72

4065439



y se evaporan a sequedad; se obtienen 3,75 g de 3,16 α -diacetoxi-11 β -metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trieno.

2) Etinilación:

5 Se agita durante cuatro horas en atmósfe-
ra de nitrógeno y a la temperatura ambiente una
mezcla de 3,75 g del compuesto precedente, 40 cm³
de tetrahidrofurano y 210 cm³ de solución tetrahi-
drofuránica de bromuro de etinil-magnesio 0,48M; se
10 enfría a 0°C, se añade una solución acuosa de cloru-
ro amónico y se extrae con acetato de etilo; se la-
van las fases orgánicas con agua, se secan sobre
sulfato de sodio y se evaporan a sequedad; se ob-
tienen 4,6 g de derivados etinilados amorfos.

15 3) Saponificación:

Se agita durante cuarenta y cinco minutos
a la temperatura ambiente una mezcla de 4,6 g del
producto precedente, 20 cm³ de etanol y 2 cm³ de
sosa 2N, se añaden 2 cm³ de sosa 2N, se agita duran-
20 te cuarenta y cinco minutos, se añade nuevamente 1
cm³ de sosa 2N y se agita durante quince minutos más;
se añade agua, se acidifica por adición de ácido
clorhídrico 2N y se extrae con cloruro de metileno
y luego con acetato de etilo; se lavan las fases or-
25 gánicas con agua, se secan sobre sulfato de sodio

406543



5 y se evaporan a sequedad; se obtienen 4 g de una mezcla de 3,16 α , 17 β -trihidroxi-11 β -metoxi-17 α -etinil-estra-1,3,5(10)-trieno y de 3,16 α , 17 α -trihidroxi 11 β -metoxi-17 β -etinil-estra-1,3,5(10)-trieno.

Se efectúa la separación de la manera siguiente:

10 Se disuelven los 4 g de la mezcla anterior en 12 cm³ de piridina, se añaden 6 cm³ de anhídrido acético y se deja en contacto durante una noche a la temperatura ambiente; se añade hielo, se acidifica por adición de ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua, se secan sobre sulfato de sodio
15 y se evaporan a sequedad; se obtienen 4,1 g de mezcla de 3,16 α -diacetoxi-11 β -metoxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno y de 3,16 α -diacetoxi-11 β -metoxi-17 α -hidroxi-17 β -etinil-estra-1,3,5(10)-trieno.

20 Se separan por cromatografía los 4,1 g de la mezcla sobre gel de sílice eluyendo con mezcla cloroformo-acetato de etilo (9-1), y se obtienen 1,83 g de 3,16 α -diacetoxi-11 β -metoxi-17 α -etinil-17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, que funde a
25 176°C, y 0,87 g de 3,16 α -diacetoxi-11 β -metoxi-17 β

406543

19 SEP



-etinil-17 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-treno, que funde a 205°C. Se agitan durante treinta minutos en atmósfera de nitrógeno y a la temperatura ambiente 1,7 g del 3,16 α -diacetoxi-11 β -metoxi-17 β -etinil-17 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno con 10 cm³ de etanol y 5 cm³ de sosa 2N, se añaden de nuevo 5 cm³ de sosa 2N y se mantiene la agitación durante treinta minutos, se precipita el producto por adición de 11 cm³ de ácido clorhídrico 2N y 30 cm³ de agua, y seguidamente se filtra con succión, se lava con agua y se seca; se disuelve el producto bruto en 60 cm³ de mezcla cloruro de metileno-etanol (50-50) a reflujo. Se evapora a continuación el cloruro de metileno y se lava a la temperatura ambiente, se deja cristalizar durante una hora, se filtra con succión, se lavan los cristales con etanol y se secan; después de una segunda recristalización en las mismas condiciones, se obtienen 0,607 g de 3,16 α , 17 β -trihidroxi-11 β -metoxi-17 α -etinil-estra-1,3,5(10)-trieno, en forma de cristales blancos; solubles en piridina, insolubles en agua, que funden a 270°C, y cuyo poder rotatorio es $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ (c = 0,5%, piridina).

Análisis: C₂₁H₂₆O₄ = 342,44

25

2.9.72

- 20 -

406543



Calculado: C% 73,66 H% 7,66

Encontrado: 73,6 7,7

Espectro infrarrojo, Nujol

Bandas de aromático a 1625, 1617 y 1587
5 cm^{-1} , de OH asociado, de OH libre, y de $\text{C}\equiv\text{CH}$.

Ejemplo 3: 3,16 α , 17 α -trihidroxi-11 β -metoxi-17 β
-etinil-estra-1,3,5(10)-trieno

Se introducen bajo atmósfera de nitrógeno
0,84 g de 3,16 α -diacetoxi-11 β -metoxi-17 α -hidro-
10 xi-17 β -etinil-estra-1,3,5(10)-trieno, 5 cm^3 de eta-
nol y 3 cm^3 de sosa 2N. Después de quince minutos
de contacto, a la temperatura ambiente, se añaden
de nuevo 2 cm^3 de sosa 2N. Se lleva a continuación
durante treinta minutos a 60°C, se deja enfriar, se
15 añaden 20 cm^3 de agua y 6 cm^3 de ácido clorhídrico
2N. Se separa el precipitado, que se filtra con suc-
ción y se lava con agua, obteniéndose así 0,60 g de
3,16 α , 17 α -trihidroxi-11 β -metoxi-17 β -etinil-
estra 1,3,5(10)-trieno, que funde por encima de
20 260°C, soluble en dimetilformamida y en piridina.

Ejemplo 4: 3-hidroxi-11 β -metoxi-17 β -etinil-16 α ,
17 α -isopropilideno-dioxi-estra 1,3,5(10)-
trieno.

Se introducen bajo atmósfera inerte 0,54
25 g de 3,16 α , 17 α -trihidroxi-11 β -metoxi-17 β -eti-

406543



nil-estra-1,3,5(10)-trieno, en 10 cm³ de acetona
y 0,025 g de ácido p-toluensulfónico. Se deja en
contacto durante seis horas a la temperatura ambien
te, se añaden 0,02 cm³ de trietilamina y luego agua;
5 precipita el derivado isopropilidénico, se separa
por filtración, se filtra con succión y se lava
con agua. Se obtienen, después de secado a vacío,
0,52 g de 3-hidroxi-11 β -metoxi-17 β -etinil-16 α ,
17 β -isopropilidendioxi-estra-1,3,5(10)-trieno, que
10 funde a 270°C, soluble en cloruro de metileno. Una
nueva purificación por paso a través de gel de sí-
lice no modifica el punto de fusión.

Espectro infrarrojo, cloroformo

Presencia:

- 15 - de hidroxilo
- de etinilo
- de isopropilo.

Ejemplo 5: 3,16 α ,17 α -trihidroxi-11 β -metoxi-17 β
-etinil-estra-1,3,5(10)-trieno.

20 Se introducen bajo atmósfera de nitrógeno
0,45 g de derivado isopropilidénico obtenido en el
ejemplo 4, 5 cm³ de etanol, 0,5 cm³ de agua y 0,5
cm³ de una solución de ácido clorhídrico 12N. Se
25 agita la suspensión durante quince minutos a la tem-
peratura ambiente, y después durante siete horas a

406543



reflujo añadiendo progresivamente 5 cm³ de ácido
clorhídrico 6 N. Se deja enfriar de nuevo a la tem-
peratura ambiente, y se añaden después 30 cm³ de
agua; se filtra el derivado hidroxilado precipita-
do; se filtra con succión y se lava con agua. Se
obtienen así 0,35 g de 3,16 α , 17 β -trihidroxi-11 β
metoxi-17 β -etinil-estra-1,3,5(10)-trieno, en for-
ma de cristales de color beige que funden por enci-
ma de 260°C. Una purificación adicional por empa-
tado en acetato de etilo en caliente proporciona
0,225 g de producto que funde a 293°C. Una nueva
cristalización lleva el punto de fusión a 295°C. El
producto es homogéneo en la cromatografía en capa
delgada.

15 Análisis:

Calculado: C% 73,66 H% 7,66

Encontrado: 73,6 7,7

Espectro infrarrojo, Nujol

Presencia:

- 20 - de -C \equiv CH
- de -OH
- de aromático sustituido por un heteroátomo.

Espectro RMN

Picos en 194,5 Hz (etinilo)

25 : 258 Hz (H₁₁)



196 Hz (hidrógenos de metoxi en 11)

84,5 Hz (metilo en 13)

Picos de 418 a 456 Hz (protones aromáticos).

La presente solicitud que corresponde
5 a la presentada en Francia, con fecha 10 de Sep-
tiembre de 1.971, bajo el Número 71-32703, se aco-
ge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Es-
tatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

20 Los puntos de invención, propia y nueva,
que se presentan para que sean objeto de esta so-
licitud de Patente de Invención en España por VEIN-
TE años, son los siguientes:

25 1.- Un procedimiento de preparación de
los 3,16 α ,17 β -trihidroxi-11 β -alcoxi-estra-

2.9.72

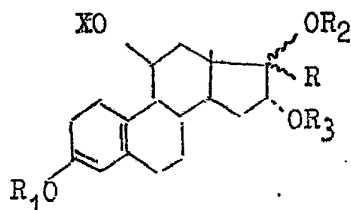
- 24 -

406543



-1,3,5(10)-trienos de fórmula general I:

5



(I)

- 10 en la cual X representa un radical metilo o etilo;
 R representa hidrógeno o un radical hidrocarbonado
 no saturado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono;
 R₁ representa hidrógeno o el resto acilo de un áci-
 do orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos
 15 de carbono; R₂ representa hidrógeno, el resto acilo
 de un ácido orgánico carboxílico que tiene de 1 a
 18 átomos de carbono, cuando R es hidrógeno, o bien
 R₂ representa con R₃, cuando los grupos OR₂ y OR₃
 tienen la misma orientación espacial, el resto de
 20 un grupo alcohilideno o aralcoholideno de la forma
 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{A} \\ \text{B} \end{array}$ en la que A es hidrógeno o un radical hi-
 drocarbonado y B es un radical hidrocarbonado; R₃
 representa hidrógeno, el resto acilo de un ácido
 orgánico carboxílico que tiene de 1 a 18 átomos de
 25 carbono, o bien R₃ representa con R₂, cuando los gru-

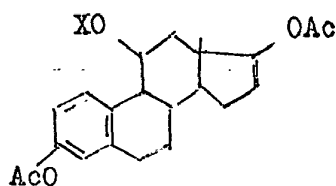
2.9.72

- 25 -



pos OR_2 y OR_3 tienen la misma orientación espacial, el resto de un grupo alcoholilideno o aralcoholilideno, indicando el trazo ondulado que la orientación de los sustituyentes es α ó β , caracterizado porque se somete una 11 β -alcoxiestrone, en la que el radical alcoxi tiene 1 ó 2 átomos de carbono, a la acción de un agente de acilación en medio ácido para obtener un 3,17-diaciloxi-11 β -alcoxi-estra 1,3,5(10)16-tetraeno de fórmula general:

10



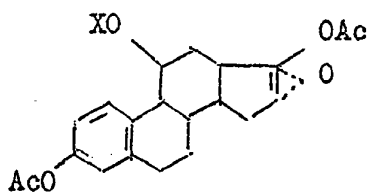
(II)

15

en la cual Ac representa el resto acilo de un ácido orgánico carboxílico que tiene de uno a dieciocho átomos de carbono y X mantiene el mismo significado anterior, se trata con un perácido orgánico para obtener un 3,17 β -diaciloxi-11 β -alcoxi-16 α , 17 α -epoxi-estra-1,3,5(10)-trieno de fórmula general

20

III:



(III)

25

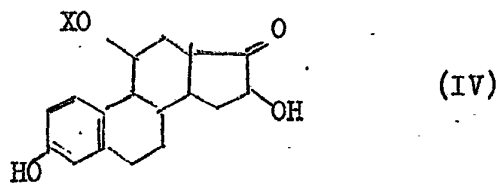
2.9.72

406543



en la cual Ac y X se definen como anteriormente,
se hidroliza el epóxido en medio ácido para obtener
el 3,16 α -dihidroxi-11 β -alcoxi-17-oxo-estra-
1,3,5(10)-trieno de fórmula general IV:

5



10

en la cual X se define como anteriormente, se some-
te el compuesto de fórmula IV bien sea a la acción
de un agente reductor alcalino, obteniendo el 3,16 α
15 17 β -trihidroxi-11 β -alcoxi-estra-1,3,5(10)-trieno
buscado y, si viene al caso, se esterifica dicho
producto en posición 3 ó en las posiciones 3, 16 y
17 por acción de un ácido orgánico carboxílico que
20 tenga de 1 a 18 átomos de carbono, o de uno de sus
derivados funcionales; o bien, después de esterifi-
cación eventual con un ácido orgánico carboxílico
que tenga de 1 a 18 átomos de carbono o uno de sus
derivados funcionales, a la acción de un reactivo
de hidrocarbonilación cuyo radical hidrocarbonilo
25 R se define como anteriormente, se efectúa en el

2.9.72

406543 9



5 caso de un derivado diacilado en las posiciones
3 y 16 Δ la saponificación de los derivados hidro-
carbonilados en la posición 17 así obtenidos, en
medio alcalino, se obtienen el 3,16 α ,17 α -trihid-
droxi-11 β -alcoxi-17 Δ -R-estra-1,3,5(10)-trieno
y el 3,16 Δ ,17 β -trihidroxioxi-11 β -alcoxi-17 Δ
-R-estra-1,3,5(10)-trieno buscados, y, si viene al
caso, se esterifican dichos productos en posición
3 ó en las posiciones 3 y 16 por acción de un áci-
do orgánico carboxílico que tenga a 1 a 18 átomos
de carbono o uno de sus derivados funcionales, o,
si viene al caso, cuando los hidroxilos en las
posiciones 16 y 17 poseen la misma orientación es-
pacial, se forma un cetónido por condensación con
una cetona o un aldehido alifático o arilalifático
en presencia de un ácido mineral u orgánico.

2.- Un procedimiento de preparación de
3,16 α ,17 β -trihidroxioxi-11 β -alcoxi-estra-1,3,5(10)-
trienos.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria
que antecede y para los fines que se han especi-
fificado.

25

2.9.72

- 28 -



406543

Esta Memoria consta de veintinueve hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 9 SET. 1972

P.A.

Alfredo de Lizasoain
Por Poderes

2.9.72/RTA.-