

AÑO 1958

Expediente núm.



240266
240266

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE **INVENCIÓN**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** **INVENCIÓN** por **20** años, en España

a favor de

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, SOCIÉTÉ ANONYME , de nacionalidad

s u i z a domiciliado en **BASILEA (SUIZA)**

calle de núm.

por:

• **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN DERIVADO DE DODECAHIDROFENANTRENO**

Nº 5471

Agente Sr. **Jaime Isern Miralles**



240266

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN DERIVADO DE DO-
DECAHIDROFENANTRENO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Esta invención se refiere a 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,
,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno y a un procedi-
miento para la manufactura del mismo. Asimismo entran dentro
del alcance del invento los nuevos intermediarios utilizados
en la producción de 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,
,10a-dodecahidrofenantreno.

10. El procedimiento para la manufactura de 2-acetil-7-
-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno de
acuerdo con esta invención, comprende el hacer reaccionar
1-vinil-6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno con metil-vinil-cetona,



240286 20

- isomerizando el 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,9,10,10a-hexahidrofenantreno así obtenido en solución ácida para producir 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, cetalizando el compuesto mencionado en último lugar con etilenglicol y reduciendo el cetal etilénico cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, ya sea
5. a) con litio y un alcohol en amoníaco líquido a baja temperatura, para obtener el cetal de etileno cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno, e hidrolizando el compuesto citado en último lugar en solución ácida,
10. o
- b) con potasio y cloruro amónico en amoníaco líquido a baja temperatura, e hidrolizando el producto de dicha reducción con ácido para obtener 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno, cetalizando el último compuesto nuevamente con etilenglicol, reduciendo el cetal de etileno cíclico con litio y un alcohol en amoníaco líquido a baja temperatura e hidrolizando el producto en solución ácida.
- 15.
20. La reacción de 1-vinil-6-metoxi-3,4-dihidroxinaftaleno con metil-vinil-cetona es efectuada preferiblemente en un disolvente tal como un alcohol alifático inferior, por ejemplo isopropanol, etanol; ácido graso, por ejemplo ácido acético, o disolvente hidrocarburado inerte, por ejemplo heptano. Es recomendable cetalizar 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno con etilenglicol y ácido p-toluensulfónico bajo
25. reflujo en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno, etc., y eliminando el agua formada en la reacción por destilación azeotrópica.
30. La reducción del cetal de etileno cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno en litio y un alco-



240286

hol en amoníaco líquido es realizada preferiblemente con un alcohol alifático inferior, por ejemplo metanol o etanol. La hidrólisis subsiguiente puede tener lugar en un ácido tal como un ácido clorhídrico o un ácido oxálico.

5. Alternativamente la reducción del cetal de etileno cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno también puede ser realizada escalonadamente. Los detalles operativos descritos anteriormente pueden ser los mismos para reacciones correspondientes de la reducción escalonada.

10. El 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno es útil como anti-andrógeno, por ejemplo inhibe el efecto hipertrófico del propionato de testosterona y de la dehidroisoandrosterona sobre las vesículas seminales y la próstata sin los indeseables efectos secundarios producidos por los estrógenos. El producto de esta invención puede ser
15. administrado oralmente o por vía parenteral combinando dosis terapéuticas con vehículos convencionales y/o excipientes para formar tabletas, jarabes, elixires o inyectables, de acuerdo con la práctica farmacéutica aceptada.

20. Los compuestos de esta invención tienen átomos de carbono asimétricos y los varios estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de este invento.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están indicadas en grados centí-
25. grados y todos los puntos de fusión son corregidos.

EJEMPLO 1.

Se refluja durante 4 horas una mezcla de 65 g de 1-vinil-6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno y 68 ml de metil-vinil-cetona en 300 ml de heptano, y luego son dejados reposar durante
30. la noche a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de



240266

20

5. metil-vinil-cetona son eliminados por destilación a 10 mm de presión en un baño maría a 70° y el residuo es destilado a 0.1 mm. La fracción que hierve entre 155 y 168° es recogida, disuelta en metanol y enfriada a 8°, a cuya temperatura tiene lugar una cristalización. El 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,9,10,10a-hexahidrofenantreno así obtenido es recristalizado de éter de petróleo; punto de fusión 87-88°.

EJEMPLO 2.

10. Se trata 0.10 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,9,10,10a-hexahidrofenantreno en 5 ml de cloruro de metileno con ácido clorhídrico seco. Después de dejarla en reposo durante 10 minutos a temperatura ambiente, la solución es evaporada a sequedad y el residuo es cristalizado de éter de petróleo. El 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno así obtenido funde a 86-87°. El punto de fusión mixto con 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,9,10,10a-hexahidrofenantreno, descrito en el ejemplo 1, es deprimido.

EJEMPLO 3.

20. Se refluja durante 5 horas una mezcla de 35.74 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, 17 ml de etilenglicol y 0.25 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado en 240 ml de benceno con un separador de agua. La solución es lavada dos veces con 50 ml de carbonato sódico y dos veces con 50 ml de agua. Después de haber sido secada con sulfato sódico, 25. la capa orgánica es desprovista de disolvente en vacío; el aceite viscoso residual, el cetal de etileno cíclico del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, no puede ser cristalizado.

EJEMPLO 4.

30. Una solución de 40 g del cetal de etileno cíclico del

240266



7

5.

2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno en 1.25 litros de éter es añadida, agitando, a 2.5 litros de amoníaco líquido a -40° . Entonces se añade 35 g de litio metal a la solución agitada a -40° dentro de media hora. Cuando todo el litio queda disuelto, se añade metanol a la solución agitada vigorosamente, a una razón tal que el color azul oscuro desaparece en 30 minutos. Se necesitan unos 225 ml de metanol.

10.

Se deja evaporar el amoníaco, el residuo es diluido con unos 500 ml de éter y tratado con hielo y agua (unos dos litros). El éter es separado y lavado dos veces con 1 litro de agua. Las capas acuosas son lavadas con 1 litro de éter. Los extractos etéreos combinados son secados con sulfato sódico y el disolvente es eliminado en vacío. El residuo, el cetal etilénico cíclico del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno, es cristalizado dos veces de metanol. El producto funde a $77-78^{\circ}$.

15.

E J E M P L O 5.

20.

Se refluja durante 1 hora una solución de 18.8 g del cetal etilénico cíclico del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno en 375 ml de etanol y 94 ml de HCl 3N. Entonces la solución es concentrada al vacío y diluida con 400 ml de agua, en cuyo punto cristaliza un material sólido. El material sólido es filtrado y recrystalizado de cloruro de metileno-éter de petróleo. El 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno así obtenido funde a $101-103^{\circ}$. La recrystalización de éter de petróleo eleva el punto de fusión a $103-104^{\circ}$.

25.

E J E M P L O 6.

30.

Una solución de 30.1 g del cetal etilénico cíclico del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno en



246266

20 F

7

300 ml de éter anhidro es añadida, agitando, a una solución de 13.8 g de potasio en 900 ml de amoníaco líquido a -40° . Después de haber agitado la solución durante 45 minutos, se añade 23 g de cloruro amónico y el amoníaco es dejado evaporar mientras continúa la agitación.

5.

El residuo es tratado con hielo, agua y 200 ml adicionales de éter. La capa etérea es separada y lavada con agua. Las capas acuosas son lavadas con 100 ml de éter. Las capas etéreas son combinadas, secadas con sulfato sódico y el disolvente es eliminado en vacío.

10.

Al residuo, disuelto en 300 ml de metanol, se añade 7.5 g de ácido oxálico y 75 ml de agua, y la mezcla es refluja durante 1 hora. El metanol es eliminado en vacío, el residuo es diluido con 100 ml de agua y extraído con 300 ml de éter. La capa orgánica es separada y lavada con agua. Las capas acuosas son lavadas con 100 ml de éter. Las capas orgánicas combinadas son secadas con sulfato sódico y el disolvente es eliminado al vacío. El residuo, 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno, es cristalizado de un pequeño volumen de etanol y luego recristalizado de éter de petróleo; punto de fusión $83-85^{\circ}$.

15.

20.

EJEMPLO 7.

Una mezcla de 3.3 g de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno, 28 ml de benceno, 1.8 ml de etilenglicol y 0.10 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado, es refluja durante 4 horas con un separador de agua. La solución es lavada entonces, sucesivamente, con 10 ml de agua y 10 ml de una solución al 10% de carbonato sódico. Después de haber sido secada con sulfato sódico, el disolvente es eliminado al vacío y el residuo sólido, el cetal etilénico cíclico

25.

30.



240238

20 F 6

del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno es recristalizado de metanol. El producto funde a 72-73°.

EJEMPLO 8.

5. 3.0 g del cetal etilénico cíclico del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno son reducidos e hidrolizados de acuerdo con el procedimiento descrito en los ejemplos 4 y 5. Se disuelve 2.05 g del producto de hidrólisis en cloruro de metileno-éter de petróleo 5:95, y cromatografiado sobre una columna de 20 g de óxido de aluminio (calidad cromatográfica).

10.

Los eluidos son recogidos de la manera siguiente:

(1) 100 ml de disolvente de cloruro de metileno-éter de petróleo,

(2) 50 ml de disolvente de cloruro de metileno-éter de petróleo,

15.

(3) 100 ml de disolvente de cloruro de metileno.

Las fracciones 1 y 2 son combinadas y cristalizadas de éter de petróleo. El producto, 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno, funde a 83° y no da ninguna depresión en el punto de fusión mixto con el producto del ejemplo 6.

20.

La fracción 3 cristaliza del éter de petróleo en agujas largas que funden a 103-104°. El 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno así obtenido no da ninguna depresión del punto de fusión mixto con el producto del ejemplo 5.

25.



NOTA 240266

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense Serial No. 641.480 del 21 de Febrero de 1957.

5. 1. Procedimiento para la preparación de un derivado de dodecahidrofenantreno, particularmente de 2-acetil-7-oxo-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-dodecahidrofenantreno, el cual comprende el hacer reaccionar 1-vinil-6-metoxi-3,4-dihidronaftaleno con metil-vinil-cetona, isomerizar el 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,9,10,10a-hexahidrofenantreno así obtenido en solución
10. ácida para producir 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, cetalizar el último compuesto con etilenglicol y reducir el cetal etilénico cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno, ya sea
 15. a) con litio y un alcohol en amoníaco líquido a baja temperatura, para obtener el cetal etilénico cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno, e hidrolizar el último compuesto en solución ácida, o
 20. b) con potasio y cloruro amónico, en amoníaco líquido a baja temperatura, e hidrolizar el producto de dicha reducción con ácido para obtener 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno, cetalizar el último producto nuevamente con etilenglicol, reducir el cetal etilénico cíclico con litio y un alcohol en amoníaco líquido a baja temperatura e hidrolizar el producto en solución ácida.
25. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, el cual comprende el reducir el cetal de etileno cíclico del 2-acetil-

240266

20



5. -7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno con litio y un alcohol en amoníaco líquido a baja temperatura para obtener el cetal etilénico cíclico de 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidrofenantreno, e hidrolizar el último compuesto en solución ácida.
10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, el cual comprende el reducir el cetal de etileno cíclico del 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,9,10-hexahidrofenantreno con potasio y cloruro amónico, en amoníaco líquido a baja temperatura, e hidrolizar el producto de dicha reducción con ácido para obtener 2-acetil-7-metoxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno, catalizar el último compuesto nuevamente con etilenglicol, reduciendo el cetal etilénico cíclico con litio y un alcohol en amoníaco líquido a baja temperatura e hidrolizando el producto en solución ácida.
15. 4. Procedimiento para la preparación de un derivado de dodecahidrofenantreno.
20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 de Febrero de 1958

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIA., S.A.

p.a.

DAVE HORN BRADLEY

tr:mo
mr.