

259.016

P - 19,463

427 F/E



259016

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

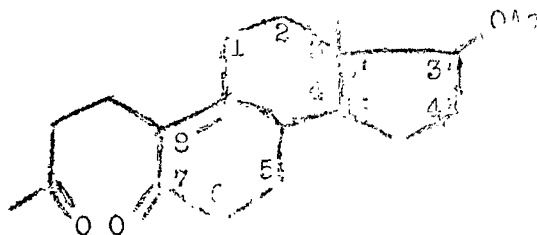
a nombre de LES LABORATOIRES FRANÇAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, París,

por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA 19-NORTESTOSTERONA RACÉMICA U OPTICAMENTE ACTIVA".

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de la 19-nortestosterona. La invención tiene igualmente por objeto, a título de productos industriales nuevos, los compuestos utilizados en este procedimiento.

5 De acuerdo con el procedimiento de la invención, cuyas etapas se representan en el esquema adjunto, se llega a la 19-nortestosterona, racémica u ópticamente activa, a partir de los compuestos $\Delta^{8,9}$ 3-netil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/ octahidronaftalénicos, racémicos u
10 ópticamente activos, de fórmula I:





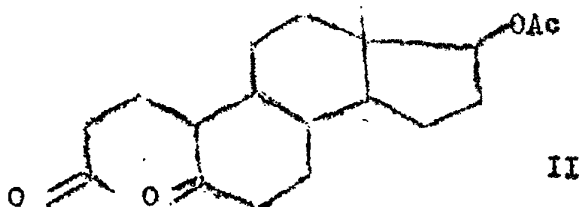
259016

en la cual Ac representa el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico, y cuya preparación ha sido descrita por la sociedad solicitante en su solicitud de patente No. del de Junio de 1.960 se reducen estos compuestos a compuestos 3-metil 7-ceto 8-(3"-ceto-butyl) 3,4/3'-aciloxi ciclopentano (2',1')/decahidronaftalénicos, II, correspondientes, y se ciclizan éstos a continuación por medio de agentes deshidratantes para obtener la 19-nortestosterona III.

Dentro del marco de esta definición general, el procedimiento de la invención se realiza ventajosamente utilizando, como sustancia de partida, $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3-cetobutil) 3,4/3'-benzoxi ciclopentano (2',1')/octahidronaftaleno, I, Ac = C₆H₅CO. Se efectúa la reducción de los compuestos I, por ejemplo, por hidrogenación catalítica y se ciclizan después los compuestos reducidos de fórmula II bajo la acción de un metilato alcalino.

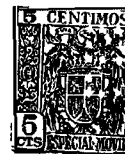
El procedimiento de la invención se distingue desde el punto de vista industrial por una sencillez de las reacciones que la componen, así como por la facilidad de su ejecución.

En un modo de ejecución, la ciclización, por la acción de los deshidratantes, de los compuestos 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2',1')/decahidronaftalénicos de fórmula



en la que Ac tiene la misma significación que se ha dicho más arriba, se realiza en caliente.

Según otro modo de ejecución, la ciclización se hace en frío, mediante ácido clorhídrico concentrado. Se opera preferentemente en medio acético.



Este segundo modo de ejecución permite evitar la saponificación y obtener así directamente esterés de 19-nortestosterona a partir de compuestos tricíclicos que sirven de materia de partida. Presenta, además, la ventaja de dar rendimientos muy elevados.

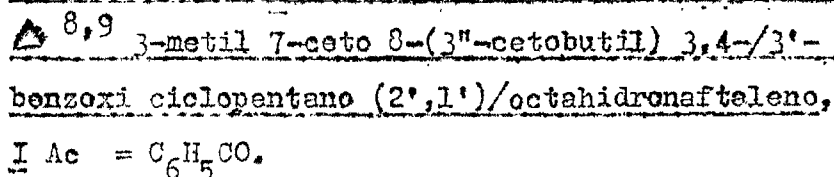
Se sobrentiende que siempre es posible saponificar, en caso necesario, los esterés obtenidos por este modo de ejecución y llegar así a la 19-nortestosterona libre.

Los ejemplos siguientes, dados a título puramente indicativo y que no presentan, por tanto, ningún carácter limitativo, permitirán comprender mejor la invención.

Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea, determinados sobre bloque de Maquenne.

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1: Preparación de la 19-nortestosterona a partir del



12 Hidrogenación

Se disuelven 0,220 grs. de compuesto I, Ac = C₆H₅CO, p. de f. = 117°, $\frac{1}{D}^{20} = 4.43^{\circ}$ (c = 1 %, metanol) en 5 cc. de etanol y se introduce esta solución en una suspensión de 0,025 grs. de carbón paladiado al 10% de paladio en 10 cc. de etanol previamente agitada bajo una corriente de hidrógeno durante 15 minutos. El conjunto se agita bajo corriente de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 3 horas y media, es decir, hasta que se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. Se aspira a la trompa a continuación el catalizador, que se lava con etanol y se evapora a sequedad las soluciones alcohólicas reunidas, en vacío. La resina residual, constituida por el 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano (2',1')/decahidronaftaleno, II, Ac = C₆H₅CO,



- 4 -

259016

pesa 0,230 grs. Se la purifica por cromatografía sobre 100 grs. de gel de sílica con elución con cloruro de metileno con 1,7% de acetona. Rendimiento de purificación: 95%. El producto obtenido, cuya estructura se confirma por el espectro U.V. en el etanol, λ_{max} 230 m μ , $f = 14.500$ y otros máximos a 273 y 280 m μ y el espectro I.R. en sulfuro de carbono 1720 cm.⁻¹, es una resina incolora soluble en éter, acetona, benceno y cloroformo, insoluble en el agua y en los ácidos o álcalis diluidos acuosos.

Este producto no está descrito en la bibliografía.

10 Por hidrogenación del compuesto I, Ac = C₆H₅CO, racémico, p. de f. = 98° según el modo operatorio indicado anteriormente, se obtiene el compuesto II, Ac = C₆H₅CO con un rendimiento de 87 %.

2° Ciclización

Se disuelven 0,210 grs. de compuesto II, Ac = C₆H₅CO, en 3 15 cc. de metanol; después se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, 5,5 cc. de potasa metanólica que contienen 8 cc. de lejía de potasa al 50 por 100 cc. de solución. La mezcla reaccional se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. Se obtiene una solución amarilla que se concentra a unos 0,5 cc., se le adicionan 10 20 cc. de agua y se extrae con éter. Los extractos se lavan con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad en vacío a baja temperatura. Se recogen 0,125 grs. de una resina amarilla, constituida por la 19-nortestosterona bruta. Por cromatografía sobre 100 grs. de gel de sílice y elución con cloruro de metileno al 6% de acetona, seguida 25 de una recristalización en éter, se obtiene la 19-nortestosterona pura, p. de f. 121°, $[\alpha]_D^{20} + 50 \pm 5$ (c = 0,6 %, etanol), idéntica en todos los aspectos con el producto natural.

La ciclización del compuesto II, Ac = C₆H₅CO racémico según 30 el modo operativo indicado anteriormente, da la 19-nortestosterona.



na racémica, p. de f. 121-122°; espectro U.V. λ max. 241 μ ϵ = 16.100.

Para preparar el $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 2-(3"-cetobutil) 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano (2',1')/octahidronaftaleno, I, Ac = C_6H_5CO , se pueden emplear diversos procedimientos conocidos. A continuación se dan, a título puramente indicativo, las etapas sucesivas de una síntesis del compuesto I.

5 a) Preparación del enantiomorfo levogiro del 1 β -hidroxi 3-carboxi 6-metoxi 9a β -metil 1,8,9,9a,-tetrahidro 2H-benz /e/ indeno, p. de f. = 223-225°, $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ ($c = 1\%$, metanol) por desdoblamiento del racemato correspondiente. El desdoblamiento se obtiene por salificación del racemato con el L (+) treo 1p-nitrofenil 2-amino propano 1,3-diol en el seno del metanol y precipitación de la sal del enantiomorfo levogiro por el éter isopropílico, como se ha descrito por la sociedad solicitante en su patente francesa

10 No. 1.205.651.

b) Preparación del 1 β -hidroxi 6-metoxi 9a β -metil 1,8,9,9a-tetrahidro 2H-benz /e/ indeno, p. de f. = 179°, $[\alpha]_D^{20} = 97^\circ$ ($c = 1\%$, metanol) por descarboxilación, según D.K. Banerjee y col., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3.769.

20

c) Preparación del 1 β -hidroxi 6-metoxi 9a β -metil 3a,8,9,9a-tetrahidro benz /e/ indano, p. de f. = 69°, $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ ($c = 1\%$, metanol) por hidrogenación catalítica según D.K. Banerjee y col., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3.769.

25 d) Preparación del $\Delta^{6-7, 9-10}$ 3-metil 7-metoxi 3,4/3'-hidroxi ciclopentano (2',1')/hexahidronaftaleno, no aislado, por reducción de Birch, según L.J. Chinn y col., 134th Meeting A.C.S., septiembre 1958, pág. 14-0.

e) Preparación del $\Delta^{6-7, 9,10}$ 3-metil 7-metoxi 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano (2',1')/hexahidronaftaleno, aceite no cristalizado,

30



espectro U.V. en el etanol: $\lambda_{\text{max.}}$ 229 $m\mu$ $\epsilon = 1.620$, $\lambda_{\text{max.}}$ 280 $m\mu$ $\epsilon = 1.083$, $\lambda_{\text{max.}}$ 273 $m\mu$ $\epsilon = 1.192$, por esterificación con el cloruro de benzoilo según el procedimiento de la solicitud de patente francesa nº 786.544 de 12 de Febrero de 1959, titulada:

5 "Procedimiento de preparación de nuevos compuestos ciclopentano-naftalénicos y productos así obtenidos".

f) Preparación del $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 3,4/3'-benzoxi ciclopentano (2',1')/octahidronaftaleno, $[\alpha]_D^{20} + 26^\circ$ ($c = 1\%$, metanol) por hidrólisis mediante ácido oxálico según el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa arriba mencionada.

10 g) Preparación del Δ^{9-10} 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-butenil) 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano (2',1')/octahidronaftaleno, aceite no cristalizado, espectro U.V. $\lambda_{\text{max.}}$ 230 $m\mu$ $E_{1\text{cm.}}^{1\%} = 380$; inflexión 272 $m\mu$ $E_{1\text{cm.}}^{1\%} = 35$; $\lambda_{\text{max.}}$ 280,5 $m\mu$ $E_{1\text{cm.}}^{1\%} = 27,5$; $\lambda_{\text{max.}}$ 302 $m\mu$ $E_{1\text{cm.}}^{1\%} = 10,7$, por condensación con el 1,3-dicloro 2-butenol según el procedimiento de la solicitud de patente No. del de Junio de 1960.

15 h) Preparación del $\Delta^{8,9}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano (2',1')/octahidronaftaleno, I, $\text{Ac} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, p. de f. = 117° , $[\alpha]_D^{20} = + 43^\circ$ ($c = 1\%$, metanol) por hidrólisis ácida, según la solicitud de patente antes citada.

Ejemplo II: Preparación del benzoato de 19-nor-testosterona por ciclización en medio ácido del 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-/3'-benzoxiciclopentano (2',1')/decahidronaftaleno.

25 Se introducen 0,175 grs. de 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano (2', 1')/decahidronaftaleno, obtenido según el ejemplo I, en 3,5 cc. de ácido acético adicionado de 0,22 cc. de ácido clorhídrico puro. La solución reaccional se deja bajo

30



- 7 - 23 16

atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden a continuación 15 cc. de una solución de carbonato sódico al 5%, después se extrae varias veces con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad en vacío. Se recogen 0,168 grs. de benzoato de nor-testosterona bruto, lo cual representa un rendimiento cuantitativo. El producto purificado por recristalización en éter isopropílico, y después en acetato de etilo, p. de f. = 176°, $\alpha_D^{20} = +106°$ (c = 1%, etanol) es idéntico en todos los aspectos al producto natural.

Se sobrentiende que la invención no se limita a los modos de ejecución descritos anteriormente y que se podría, particularmente, emplear los equivalentes técnicos conocidos por los especialistas y efectuar la reducción de los compuestos de fórmula I por el cinc en ácido acético, o el litio en amoníaco, sin apartarse del marco de la invención.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 27 de Agosto de 1.959, bajo el Número PV 803.644; y el 15 de Octubre de 1.959, bajo el Número PV. 807.570, 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 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Procedimiento de preparación de la 19-nortestosterona racémica u ópticamente activa caracterizado por el hecho de que se reduce el doble enlace en 8-9 de un compuesto Δ^{8-9} 3-metil 7-ceto

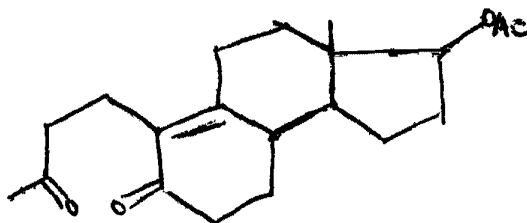
8-

250016



8-(3^o-cetobutil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2',1')/octahidro-
naftalénico de fórmula:

5



en la cual Ac representa el radical acilo de un ácido orgánico
carboxílico y porque se cicliza a continuación, por acción de
10 agentes deshidratantes, el compuesto 3-metil 7-ceto 8-(3^o-cetobu-
til) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2',1')/decahidronaftalénico
formado.

2^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en
el cual se utiliza, como sustancia de partida, el $\Delta^{8,9}$ 3-metil
15 7-ceto 8-(3^o-cetobutil) 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano (2',1')/oc-
tahidronaftaleno racémico u ópticamente activo.

3^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en
el cual se efectúa la reducción por hidrogenación catalítica.

4^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en
20 el cual se utiliza como deshidratante un metilato alcalino.

5^a.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se efectúa la ciclización por medio de ácido
clorhídrico concentrado, a la temperatura ambiente, operando, de
preferencia, en medio acético, y se obtiene directamente un ester
25 de la 19-nortestosterona.

6^a.- Procedimiento de preparación de la 19-nortestosterona
racémica u ópticamente activa.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, re-
presentado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se
30 han especificado.



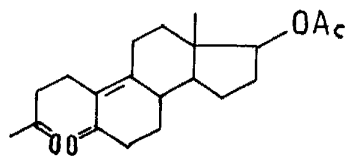
259016

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

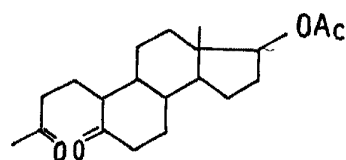
Madrid,

1900 P.A.

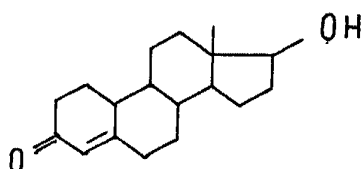
[Handwritten signature]



I



II



III

259016

[Handwritten signature]