

202205 E

5 NOV 1950



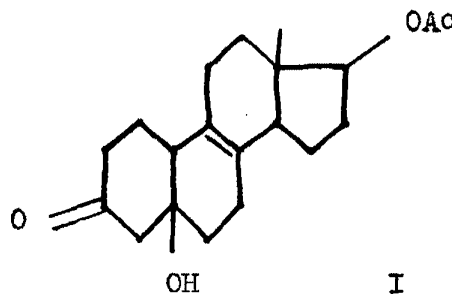
262205

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 FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE,
entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Inva-
lides, París, Francia, por:
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS 5-HIDROXI 19-
NORANDROSTENICOS"

El presente invento se refiere, de una manera gene-
ral, a nuevos compuestos útiles particularmente en la --
síntesis total de los esteroides.

Más particularmente, el invento tiene por objeto,--
a título de productos industriales nuevos, los compues-
tos 5-hidroxi 17 β -aciloxi 3-ceto 19-nor $\Delta^{8(9)}$ andros-
ténicos, de fórmula I:

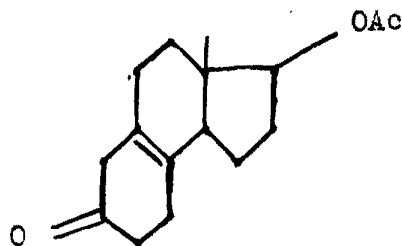


262205



en la cual Ac representa el radical acilo de un ácido orgánico carboxílico.

Por otra parte, tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de estos compuestos, que consiste esencialmente en condensar los compuestos $\Delta^{9(10)}$ -3-metil 7-ceto 3,4- [3'-aciloxi ciclopentano (2',1')] octahidronaftalénicos, de fórmula:



en la cual Ac tiene la significación arriba indicada, -- con la metilvinilcetona.

Según un modo de realización actualmente preferido, la condensación se efectúa en medio débilmente alcalino mediante agentes tales como, por ejemplo, los derivados sodados de los barbitúricos.

Los derivados 5-hidroxi 19-nor androsténicos, objeto del invento, encontrarán sus aplicaciones en la síntesis total de los esteroides, y el invento se extiende en particular a su aplicación a la síntesis del estradiol.

Esta aplicación se caracteriza porque se deshidratan compuestos 5-hidroxi 17 β -aciloxi 3-ceto 19-nor $\Delta^{8(9)}$ -androsténicos bajo la acción, por ejemplo, de un alcoholato alcalino, después se isomeriza el 17 β -hidroxi 3-ceto 19-nor $\Delta^{4,9(10)}$ -androstadieno resultante por medio de un catalizador tal como el negro paladiado.

Los ejemplos siguientes, que se dan a título puramente indicativo, permitirán comprender mejor el invento.

262205



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

Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1: Preparación del 5-hidroxi 17 β -benzoxi 3-ceto 19-nor $\Delta^{8(9)}$ -androsteno y separación de dos epímeros en 5.

Se introduce en 2,5 cc. de etanol, 1 gr. de $\Delta^{9,10}$ 3-metil 7-ceto 3,4- [3'-benzoxi ciclopentano (2',1')] octahidronaftaleno, p. de f. 127°, obtenido por hidrólisis, por medio del ácido oxálico, del $\Delta^{(6,7)(9,10)}$ 3-metil 7-metoxi [3'-benzoxi ciclopentano (2'1')] hexahidronaftaleno, según el procedimiento descrito en C. R. 250 (1960) 1084 - 1085. Después de 5 minutos de agitación, se añaden 0,054 gr. de metilvinilcetona en 0,5 cc. de etanol, y después 0,04 gr. de amitál sodado en 1 cc. de etanol al 30 % de agua. La mezcla reaccional se agita durante dos horas bajo atmósfera de nitrógeno y se adiciona, por pequeñas porciones, con 3,2 cc. de una solución etanólica de metilvinilcetona de la misma concentración que la indicada arriba.

Se alcaliniza a continuación por 1 cc. de potasa acuosa N/10, se ceba la cristalización por rascado y se añade agua. Después de dejar en reposo durante setenta y dos horas a la temperatura ambiente, se aspira a la trompa el precipitado y se le recrystaliza en etanol y luego en éter isopropílico. Se seca y se recogen 460 mg. de cristales blancos constituidos por una mezcla de dos epímeros en 5 del compuesto I, $\text{Ac}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, p. de f. = 220 - 222°

262205



Los dos epímeros pueden separarse por redisolución en ácido acético caliente. El primer producto que cristaliza y que se denominará "epímero a", p. de f. 247-249°, se presenta en forma de plaquitas hexagonales blancas poco solubles en metanol, muy poco solubles en éter isopropílico, solubles en caliente en etanol e insolubles en agua y los ácidos o álcalis diluidos acuosos. El segundo producto que cristaliza de las aguas madres después de un reposo de veinticuatro horas, y que se denominará "epímero b", p. de f. 247-249°, se presenta en forma de prismas blancos, solubles en caliente en alcohol y en ácido acético. El punto de fusión de la mezcla "epímero a" - "epímero b" es aproximadamente 235-237°.

Ejemplo 2: Aplicación a la preparación del estradiol del compuesto I, Ac= C_6H_5CO

a) Deshidratación.

Se introducen 140 mg. del compuesto I, Ac= C_6H_5CO , constituido por una mezcla de dos epímeros en 5, en 12 cc. de una solución de etilato sódico que contiene 1,2 gr. de sodio por 50 cc. de etanol. La mezcla reaccional se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante cinco minutos, se enfría, y después se adiciona con 1 cc. de ácido acético. Se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos, después de lavar con agua, con bicarbonato sódico y con agua, se secan, y después se evaporan a sequedad en vacío dando un residuo de 98,2 mg. constituido por el 17 β -hidroxi 3-ceto 19-nor $\Delta^{4,9(10)}$ -androstadieno. El producto se purifica por cromatografía sobre silicagel y se eluye con cloruro de metileno que contiene 16 % de acetona, p. de f. 168°,5-169°,5. Espectro U.V. λ max

262205



= 304 $m\mu$, ξ = 19.800, inflexión 238 $m\mu$, ξ = 4.700. Este producto se presenta en forma de prismas blancos solubles en frío en alcohol, en ácido acético y en acetona; solubles en caliente en éter isopropílico, insolubles en --
5 agua y en los ácidos o álcalis diluïdos acuosos.

Análisis: $C_{18}H_{24}O_2 = 272,4$

Calculado: C % 79,36 H% 8,88

Encontrado: 79,5 8,7

Este producto no está descrito en la bibliografía.

10

b) Isomerización

Se introducen en un ampolla de 1 cc., 1,43 mg. de 17 β -hidroxi 3-ceto 19-nor $\Delta^{4,9(10)}$ -androstadieno, 5 mg. de negro paladiado al 10 % de paladio y 0,2 cc. de p-cimeno, previamente llevado a ebullición en presencia-
15 de algunos mg. de negro paladiado. Se cierra al fuego la ampolla en vacío y se calienta a 170-180° con agitación- durante 2 horas y media. Después de enfriar, se añade -- éter, se filtra y se evapora la solución etérea a sequedad en vacío. El residuo está constituido por el estra--
20 diol racémico bruto que puede ser identificado por cromatografía sobre papel o por las reacciones coloreadas habituales.

25

Se sobrentiende que el invento no se limita a las modalidades de realización descritas arriba. Se pueden -- emplear, particularmente, los equivalentes técnicos evidentes para el especialista sin apartarse por ello del -- marco del invento.

30

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 6 de Noviembre de 1959, bajo el número PV. 809.481, se acoge a los beneficios del artículo 51



del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

262205

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:

1º Un procedimiento de preparación de los compuestos 5-hidroxi 17 β -aciloxi 3-ceto 19-nor Δ^8 -androsténicos, y/o 5-hidroxi 17 β -benzoxi 3-ceto 19-nor Δ^8 -androsteno, caracterizado porque se condensan los compuestos $\Delta^{9(10)}$ 3-metil 7-ceto 3,4- [3'-aciloxi ciclopentano (2',1')] octahidronaftalénicos con la metilvinilcetona.

2º Un procedimiento según 1º en el cual la condensación se efectúa en medio débilmente alcalino mediante agentes tales como los derivados sodados de los barbitúricos.

3º Un procedimiento de preparación del estradiol - en el cual se deshidratan los compuestos 5-hidroxi 17- β -aciloxi 3-ceto 19-nor Δ^8 -androsténicos, después se isomeriza el 17 β -hidroxi 3-ceto 19-nor $\Delta^{4,9(10)}$ -androsta--dieno formado, a estradiol.

4º Un procedimiento según 3º en el cual la deshidratación de los compuestos 5-hidroxi 17 β -aciloxi 3-ceto 19-nor Δ^8 -androsténicos se efectúa por un alcoholato alcalino y la isomerización del 17 β -hidroxi 3-ceto 19-nor $\Delta^{4,9(10)}$ -androstadieno se realiza en presencia de un catalizador tal como el negro paladiado.



262205

5º Procedimiento de preparación de derivados 5-hidroxi 19-norandrosténicos.

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

5

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

Madrid, 5 NOV. 1941

[Handwritten signature]