

7 JUL 1961

P.- 20.538

Nº 462 FE



263631

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 28 de Diciembre de 1.960, con el Núm. 263.631

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

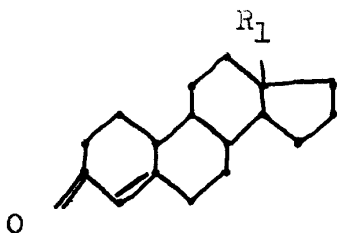
a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, en
tidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides,
París, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS ANALOGOS DE
LA 19-NORTESTOSTERONA".

El presente invento, en la realización del cual han
participado los señores Gerard NOMINE, Robert BUCOURT, An-
dré PIERDET, tiene por objeto nuevos análogos de la 19-nor-
testosterona, a saber, las 18,19 dinor 13 β -alcohol o aral-
5 cohil testosterona así como sus esteres.

Los nuevos compuestos, que pueden ser representados
por la fórmula general I:

263631



I

5

en la cual R designa hidrógeno o un radical acilo y R₁ un radical alcoholilo o aralcoholilo, y cuya configuración estérica corresponde a la de los productos de la serie natural, están dotados de propiedades fisiológicas útiles y ejercen en particular una actividad anabolizante.

10

El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de estos nuevos productos.

Dicho procedimiento cuya sucesión de reacciones se resume en el esquema anejo, comprende principalmente la reducción del doble enlace 9,10 de un 3,5-diceto 13 β -alcoholil o aralcoholil 17 β -aciloxi 4,5-seco $\Delta^9(10)$ -goneno, IX, seguida de la ciclización en medio ácido del producto reducido, con obtención del éster correspondiente de la 18-19 dinor- 13 β -alcoholil o aralcoholil testosterona que se saponifica, en su caso, en alcohol libre.

20

La reducción del doble enlace 9,10 de un compuesto de fórmula IX puede ser ejecutada por hidrogenación catalítica.

La ciclización del compuesto X es efectuada, de preferencia, en medio clorhídrico.

25

Para llegar de acuerdo con el invento, al compuesto 3,5-diceto 13 β -alcoholil o aralcoholil 17 β -aciloxi 4,5-seco $\Delta^9(10)$ -goneno, IX, se hace reaccionar sobre el 6-metoxi 3,4-dihidronaftil (2,1)-isoxazol un halogenuro de alcoholilo o aralcoholilo en presencia de un alcoholato de un

30



metal alcalino, se obtiene así la 2-ciano 2-alcohol o alcohol 6-metoxi tetralona-1, II, se condensa ésta con el succinato de metilo en presencia de un agente alcalino de condensación, se somete luego el producto de condensación, el 5-metoxi 13 β -alcohol o alcohol 15-metoxicarbonil 17-ceto $\Delta^{5,7,9,14}$ -des A-gonatetraeno resultante, III, a una reducción con saponificación consecutiva por un borohidruro alcalino y se obtiene el 5-metoxi 13 β -alcohol o alcohol 15-carboxi 17 β -hidroxi $\Delta^{5,7,9,14}$ -des A-gonatetraeno, IV. Se desdobra este último compuesto en sus antipodas ópticamente activos por formación de una sal insoluble entre la base dextrógira del cloramfenicol y el enantiomorfo levógiro del compuesto IV, seguida de hidrólisis de la sal formada.

El compuesto IV levógiro es luego descarboxilado por caldeo en el ácido clorhídrico. Se obtiene el 5-metoxi 13 β -alcohol o alcohol 17 β -hidroxi $\Delta^{5,7,9,14}$ -des A-gonatetraeno V, del que se reduce el doble enlace 14,15 por hidrogenación catalítica, lo que conduce al 5-metoxi 13 β -alcohol o alcohol 17 β -hidroxi $\Delta^{5,7,9}$ -des A-gonatrieno, VI.

Por reducción de los dobles enlaces 5,6 y 7,8 del núcleo B aromático del compuesto VI, por medio del sodio en el amoniaco líquido, se prepara el 5-ceto 13 β -alcohol o alcohol 17 β -hidroxi Δ^9 -des A-goneno, VII, que se esterifica en posición 17, de preferencia por el ácido benzoico, y luego se transforma la cetona-5 en pirrolidil enamina.

El 5-pirrolidil 13 β -alcohol o alcohol 17 β -aciloxi 5 Δ (10),9(11)-des A-gonadieno, VIIa, así obtenido, es condensado con un 1,3-dialógeno 2-buteno, tal como el 1,3-dicloro 2-

263631



buteno o el 1-yodo 3-cloro 2-buteno, y el producto de con-
densación, un 3-halógeno 13β -alcohol o alcohol 17β -
aciloxi 4,5-seco $\Delta^{2,9}$ -gonadieno, VIII, es hidrolizado
luego por medio de un ácido tal como el ácido sulfúri-
co, en 3,5-diceto 13β -alcohol o alcohol 17β -aciloxi
4,5-seco Δ^9 -goneno, IX, baseado.

El invento se extiende, naturalmente, a los produc-
tos intermedios empleados en el presente procedimiento,
a saber:

10 -Las 2-ciano 2-alcohol o alcohol 6-metoxi tetra-
lonas-1, II,

-Los 5-metoxi 13β -alcohol o alcohol 15-metoxi
carbonil 17-ceto $\Delta^{5,7,9,14}$ -des A-gonatetraenos, III,

15 -Los 5-metoxi 13β -alcohol o alcohol 15-carboxi
 17β -hidroxio $\Delta^{5,7,9,14}$ -des A-gonatetraenos, IV,

-Los 5-metoxi 13β -alcohol o alcohol 17β -hidroxio
 $\Delta^{5,7,9,14}$ -des A-gonatetraenos, V,

-Los 5-metoxi 13β -alcohol o alcohol 17β -hidroxio
 $\Delta^{5,7,9}$ -des A-gonatrienos, VI,

20 -Los 5-ceto 13β -alcohol o alcohol 17β -hidroxio
 Δ^9 -des A-gonenos, VII,

-Los 5-ceto 13β -alcohol o alcohol 17β -aciloxi
 Δ^9 -des A-gonenos y especialmente los derivados 17 -benzo-
xi,

25 -Los 5-pirrolidil 13β -alcohol o alcohol 17β -aci-
loxi $\Delta^{5(10),9(11)}$ -des A-gonadienos, VIIa, y especialmente
los derivados 17β -benzoxi,

30 -Los 3-halógeno 5-ceto 13β -alcohol o alcohol 17β -
aciloxi 4,5-seco $\Delta^{2,9}$ -gonadienos, VIII, y especialmente
los 3-cloro 5-ceto 13β -alcohol o alcohol 17β -benzoxi,
4,5 -seco $\Delta^{2,9}$ -gonadienos,

263631



-los 3,5-diceto 13β -alcoholil o aralcoholil 17β -aciloxi 4,5-seco Δ^9 gonenos, IX, y especialmente los derivados 17β -benzoxi.

5 y- los 3,4-diceto 13β -alcoholil o aralcoholil 17β -aciloxi 4,5-seco gonenos, X, y especialmente los derivados 17β -benzoxi.

El ejemplo siguiente hará comprender mejor el invento; no presenta ningún carácter limitativo.

10 Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea, determinados sobre bloque de Kofler.

Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

Ejemplo: Preparación de 18,19-di-nor 13β -n-propil testosterona (benzoato)

15 Fase A: Preparación de la 2-ciano 2-n-propil 6-metoxi tetralona-1.II

Se introduce en atmósfera de nitrógeno 1 g de 6-metoxi 3,4-dihidronaftil (2,1) isoxazol, F = 60 grados, obtenido según D.K. BANERJEE y col, J.Am. Chem.Soc., 1956, 20 78,p.3769, en 1,5 cm³ de metanol y se añaden muy lentamente 3 cm³ de metilato de sodio con 77,5 mg. de sodio por cm³. La temperatura de la mezcla se eleva y se forma al cabo de algunos minutos un precipitado rosa; se agita a 20-25 25 grados durante 10 minutos y luego se introducen muy lentamente 2,1 cm³ de yoduro de n-propilo. Después de cuatro horas de agitación en atmósfera de nitrógeno a la 30 temperatura ambiente, se calienta al reflujo durante 30 minutos, y luego se enfría y vierte en el agua. Se extrae con cloruro de metileno, se concentran los extractos en vacío, se recoge por medio de éter y se extrae con sosa



203631

N/5 con el fin de eliminar la 2-ciano 6-metoxi tetralona -1. Se lava con agua y se seca. Después de evaporación del éter, se cristaliza el residuo en el éter de petróleo y se recoge la 2-ciano-2-propil 6-metoxi tetralona-1, F = 97 grados.

Espectro U.V. (en etanol) λ_{max} . 230 m μ ϵ = 11.300
 λ_{max} . 287 m μ ϵ = 17.100

El producto se presenta en forma de agujas blancas muy solubles en alcohol, acetona, benceno y cloroformo, solubles en caliente en éter e insolubles en agua y los ácidos o álcalis diluidos acuosos.

Análisis: $C_{15}H_{17}O_2N = 243,3$

Calculado: C % 74,04 H % 7,04 N% 5,76

Hallado: 74,2 6,8 6,0

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Fase B: Condensación del compuesto II con el succinato de dimetilo

Se disuelven 5,9 g de potasio en 200 cm³. de t-butanol anhidro al reflujo, se concentra a mitad de volumen por destilación en vacío, se lleva la temperatura a 20 grados y se introduce, en el espacio de tres horas, una solución de 9 g de 2-n-propil 2-ciano 6-metoxi tetralona -1 (compuesto II) en 36 cm³. de succinato de dimetilo y 18 cm³ de t-butanol anhidro.

La mezcla de reacción se agita de 17 a 18 horas a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se añade luego, con refrigeración, ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1, se agita durante una hora hasta el final del desprendimiento de gas carbónico, y luego se alcaliniza



263631

por adición de lejía de potasa. Se vierte luego sobre una mezcla agua-hielo-éter, y luego se extrae con éter. Los extractos son lavados con sosa, con agua, secados y evaporados a sequedad. El residuo es cristalizado en éter y proporciona el compuesto III, F 96-97 grados, que se presentan en forma de cristales blancos, solubles en éter en caliente, acetona, benceno, cloroformo, poco solubles en alcohol e insolubles en agua y los ácidos o álcalis diluidos acuosos.

10 Espectro U.V. γ_{max} a 308 m μ , $\epsilon = 12.800$
 γ_{max} a 203 m μ , $\epsilon = 10.200$

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase C : Reducción con saponificación del compuesto III

15 Se disuelven 2,5 g de compuesto III en 35 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 25 cm³ de agua destilada y 0,25 cm³ de sosa normal, luego se introducen 0,13 g de borohidruro de sodio. Se calienta la mezcla de reacción a 45 grados durante cuatro horas, se añaden 2,8 g de potasa, se calienta durante una hora a 60 grados, se destila luego el tetrahidrofurano en una hora aproximadamente para llegar a 80 grados; se prolonga todavía el caldeo durante una hora a esta temperatura. La solución anaranjada obtenida se acidifica, después del enfriamiento, a pH 5 por adición de ácido acético y el compuesto IV precipita. Se aspira a la trompa, se recristaliza en la metiletiltona y se obtiene un producto blanco, F. 181 grados, y luego 195-196 grados, muy soluble en alcohol, soluble en los álcalis diluidos acuosos, en la metiletiltona y, en caliente, en acetona, insoluble en agua, ben-

20
25
30

263631



ceno cloroformo y los ácidos diluidos acuosos.

Análisis: $C_{18}H_{22}O_4 = 302,36$

Calculado: C % 71,49 H% 7,33

Hallado: 71,4 7,3

5 Espectro U.V.(etanol): λ max. 223 m μ , $\xi = 11.400$
251 m μ , $\xi = 4.600$
298 m μ , $\xi = 11.700$

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Fase D: Desdoblamiento del compuesto IV

10 Se disuelven 8,2 g de compuesto IV y 6,1 g de base dextra de cloramfenicol en 123 cm³ de metanol, se añaden 165 cm³ de éter isopropílico y se agita diez minutos. Se añaden 82 cm³ de éter isopropílico y se prosigue la agitación con refrigeración durante media hora. Se aspira a la trompa luego la sal precipitada (6,8 g, o sea 95%) y se recristaliza en el agua, F.130-135 grados $[\alpha]_D^{20} = -50$ grados (c = 1%, metanol).

20 Se disuelve la sal obtenida en 40 volúmenes de agua se acidifica a pH 4,8 por adición de ácido acético y se agita durante una hora con refrigeración a 0 grados, + 5 grados. El compuesto IV levógiro precipita, se aspira a la trompa y se lava con agua para recoger el producto buscado, F.213-214 grados, $[\alpha]_D^{20} = -153-154$ grados (c = 1%, metanol).

25 El producto se presenta en forma de prismas blancos, muy solubles en alcohol, solubles en álcalis diluidos y en acetona caliente, muy poco solubles en acetato de etilo e insolubles en benceno, cloroformo, éter, agua y los ácidos diluidos acuosos.

30 Espectro U.V. idéntico al compuesto racémico.

263631



Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase E: Descarboxilación del compuesto IV.

Se disuelve 3,5 g de ácido-alcohol IV levógiro en 35 cm³ de etanol, se calienta al reflujo en atmósfera de nitrógeno y se obtiene una solución límpida incolora. Se añaden 3,5 cm³ de ácido clorhídrico 22 grados Be y se prosigue el caldeo a reflujo con agitación durante una hora. Después del enfriamiento, se vierte sobre una mezcla de agua y de hielo que contiene 4 cm³ de lejía de sosa, luego se aspira a la trompa el producto V precipitado que se recristaliza en el alcohol. Se obtiene el compuesto V.F. 167-167,5 grados, $n_D^{20} = -111$ grados ($c = 1\%$, metanol) que se presenta en forma de agujas incoloras, muy solubles en acetona, benceno, cloroformo, solubles en alcohol y los éteres etílicos e isopropílico e insolubles en agua y los ácidos o álcalis diluídos acuosos.

Espectro U.V. (etanol) :

$\tau_{max.}$	265 m μ	$\xi = 18.500$
$\tau_{max.}$	298 m μ	$\xi = 3.120$
$\tau_{max.}$	307 m μ	$\xi = 2.400$

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase F: Reducción del doble enlace $\Delta^{14(15)}$ del compuesto V.

Se prepara previamente el catalizador de la manera siguiente:

Se agita bajo hidrógeno una mezcla que contiene:

- 1 g de carbon activo
- 1 cm³ de una solución con 20 % de cloruro de paladio.
- 50 cm³ de agua.

La agitación se prosigue durante una hora, se al-

263631



El formiato del compuesto VI es puesto en suspensión en 10 volúmenes de metanol, luego se introduce gota a gota un volumen de una solución de potasa a 700 g/L y se agita la mezcla de reacción durante una hora en atmósfera de nitrógeno, a la temperatura ambiente. Se vierte luego sobre agua y se extrae con éter. Se lavan los extractos con agua, se expulsa el éter en vacío y se efectúan varios arrastres con cloruro de metileno para secar la sustancia.

Se obtiene un rendimiento sensiblemente teórico de producto VI.

Fase G: Reducción del núcleo aromático del compuesto VI

Se introducen 0,78 g de sodio en 60 cm³ de amoníaco líquido a - 75 grados, se agita una hora a -75 grados y luego se añade en pequeñas fracciones, en el espacio de tres horas, 1,52 g de compuesto VI disuelto en 30cm³ de éter. La mezcla se agita enérgicamente a - 75 grados durante una hora, y luego se le añaden 110 cm³ de etanol.

Se suspende la refrigeración, la mezcla se recalienta progresivamente a la temperatura ambiente y el amoníaco es eliminado. Se añaden en nitrógeno 100 cm³ de cloruro de metileno, y luego 150 cm³ de agua destilada, se agita, se deja decantar, se extrae la fase acuosa y se repite la operación varias veces. Se introducen luego, siempre bajo nitrógeno, 75 cm³ de ácido clorhídrico 22 grados Be en 150 cm³ de metanol, se expulsa el cloruro de metileno y el éter, y luego se lleva a 70 grados con agitación durante 10 minutos. Se vierte luego en una solución de bicarbonato de sodio y se extrae con cloruro de metileno. Los

263631



extractos, después de lavado en agua y secado, son concentrados a sequedad y se obtiene un residuo constituido por el compuesto VII, R = H, que se empasta con éter de petróleo. Se calienta a reflujo, se hiela, se aspira a la trompa el precipitado y se recristaliza en éter isopropílico, F. 140, 5 - 142 grados, $n_D^{20} = -40$ grados (c = 1%, metanol).

El producto se presenta en forma de agujas incoloras, muy solubles en acetona y cloroformo, solubles en alcohol, benceno y acetato de etilo, poco solubles en éter e insolubles en agua y los ácidos o álcalis diluidos acuosos.

Análisis: $C_{16}H_{24}O_2 = 248,34$

Calculado: C% 77,38 H% 9,74

Hallado: 77,4 9,7

Espectro U.V.(etanol):

$\tau_{max} = 240 \text{ m}\mu, \xi = 16.200.$

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Fase H: Esterificación del compuesto VII

1 g de compuesto VII, R = H, bruto, F.138 grados, se disuelve en 5 volúmenes de piridina, se enfría a + 10 grados y se introduce, gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, 1,5 cm³ de cloruro de benzoilo. Se agita la mezcla durante 15 minutos, y luego se abandona durante diez horas a + 5 grados bajo atmósfera de nitrógeno. Se añaden luego, con refrigeración, 1,25 cm³ de ácido fórmico, se agita y luego se vierte en una solución de bicarbonato de sodio. Después de una hora de agitación, se aspira a la trompa el benzoato (compuesto VII, R = C₆H₅CO) que se lava con agua y se seca sobre anhídrido fosfórico. Se recristaliza en metanol y luego en éter

263631



de petróleo y se obtiene el producto buscado, F. 112,5 grados, $\alpha_D^{20} = 26$ grados ($d = 1\%$, metanol).

El producto se presenta en forma de cristales romboédricos incoloros muy solubles en acetona y cloroformo solubles en alcohol, los éteres etílicos e isopropílico e insolubles en agua y los ácidos o álcalis diluïdos acuosos.

Análisis: $C_{23}H_{28}O_3 = 352,45$

Calculado: C% 78,37 H% 8,01

10 Hallado: 78,3 7,9

Espectro U.V. (etanol):

$\lambda_{max.}$ 235 m μ ,	$\epsilon = 30.000$
$\lambda_{max.}$ 281 m μ ,	$\epsilon = 790$
inflexión 273 m μ ,	$\epsilon = 1.080$

15 Espectro I.R. en CS_2 :

Cetona conjugada a 1.676 cm^{-1}
 " " a 1.615 cm^{-1}
 CH = C < a 887 cm^{-1} .

Este producto no está descrito en la bibliografía.

20 Fase I: Preparación de la enamina VIIa, R = C_6H_5CO .

Se introducen 0,500 g. de compuesto VII, R = C_6H_5CO , en un cm³ de pirrolidina y se calienta a 80-85 grados durante 5 minutos, en atmósfera de nitrógeno. Después de la refrigeración, se añaden 4 cm³ de metanol. La pirrolidil-enamina, VIIa, comienza a cristalizar, se agita durante una hora bajo nitrógeno, luego se añaden algunos cm³ de metanol y se abandona la mezcla obtenida durante media hora a 0, grados. Se aspira luego a la trompa el producto, se lava con metanol y se seca en vacío. Se obtiene así

30 el compuesto VIIa, F. 118-119 grados, $\alpha_D^{20} = + 138$ grados

263631



($c = 1\%$, benceno). El producto se presenta en forma de agujas amarillo pálido, muy solubles en benceno y cloroformo, solubles en acetona, poco solubles en éter. Se descomponen en agua y los ácidos o álcalis diluidos acuosos.

5

Análisis: $C_{27}H_{35}O_2N = 405,5$

Calculado: C % 79,96 H% 8,70 N% 3,45

Hallado : 79,9 8,7 3,2

Espectro U.V. (éter): λ_{max} 229 m μ , $\epsilon = 16.100$

10

λ_{max} 281 m μ , $\epsilon = 26.100$

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase J: Condensación de la enamina VIIa (con $R = C_6H_5CO$) con el dicloro buteno.

15

Se introducen 0,400 g de enamina VIIa, $R = C_6H_5CO$, y 0,190 g de yoduro de potasio en 3,2 cm³ de dimetilformamida, se añaden 0,26 cm³ de 1,3-dicloro buteno -2 y se agita la mezcla formada durante dos horas bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente. Se añade luego aproximadamente 1 cm³ de agua, se abandona 10 horas a 0 grados, y luego se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos, después de lavado con agua, son evaporados, a sequedad en vacío. El residuo está constituido por el compuesto VIII, $R = C_6H_5CO, X=Cl$ bruto que se purifica por cromatografía sobre 80 partes de sílicagel. Después de 3,5 a 4 % de cabezas eluidas con cloruro de metileno con 0,2 % de acetona, se aísla por elución con cloruro de metileno con 0,4 % de acetona el producto buscado que se utiliza sin otra purificación para la continuación de la síntesis.

20

25

30

El producto, que se presenta en forma de un aceite incolor, es soluble en alcohol, acetona, benceno y cloro-

263631



formo, poco soluble en éter etílico o isopropílico, e insoluble en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase K: Hidrolisis del compuesto VIII, R = C₆H₅CO,

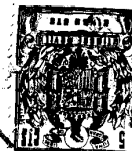
5 Se disuelven 0,380 g de compuesto VIII, R = C₆H₅CO, X = Cl en 0,4 cm³ de éter anhidro, se enfría a + 5 grados y luego se añaden 3,5 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. La solución resultante, castaño clara, se vierte sobre una mezcla constituida por 150 cm³ de una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio y 70 cm³ de cloruro de metileno. Se agita durante algunos minutos y luego se extrae con cloruro de metileno. Los extractos son lavados en agua, y luego secados y evaporados en vacío a sequedad. Se recoge un producto gomoso constituido por el compuesto 15 IX, R = C₆H₅CO, que se cromatografía sobre 80 partes de silicagel. 9,3% de cabezas son eluidas con cloruro de metileno al 1 % de acetona, y luego 82,5 % de compuesto IX, R = C₆H₅CO es diluido con cloruro de metileno al 1,5 % de acetona. El producto se presenta en forma de un aceite 20 incoloro, soluble en alcohol, acetona, benceno, cloroformo, poco soluble en los éteres etílico e isopropílico e insoluble en agua. Se descompone en los ácidos o álcalis diluidos acuosos.

25 Espectro U.V. (etanol):
 > max. 238 mμ, E^{1%} 1 cm = 511
 > max. 250 mμ, E^{1%} 1 cm = 417

Este compuesto no está descrito en la bibliografía

Fase L: Reducción del compuesto IX, R = C₆H₅Co

Se mezclan 0,15 g de carbón activo, 6 cm³ de agua y 0,15 cm³ de una solución clorhídrica al 20% de cloruro de paladio, se alcaliniza por adición de sosa N hasta pH



9. Se aspira a la trompa el negro paladiado, se lava en agua, se seca en vacío, y luego se pone en suspensión en 2 cm³ de etanol y se agita en presencia de hidrógeno. A la suspensión del catalizador se añaden 0,244 g de compuesto IX, R = C₆H₅CO en solución en 5 cm³ de etanol y el conjunto se agita bajo hidrógeno durante 10 a 15 minutos hasta la absorción de la cantidad teórica. Se aspira luego a la trompa el catalizador y se evapora el etanol en vacío. El residuo es cromatografiado sobre 80 partes de silicagel y eluido con cloruro de metileno al 1,5 % de acetona. Se obtiene el compuesto X, R = C₆H₅CO que se presenta en forma de un aceite incoloro, soluble en alcohol éter, acetona, benceno, cloroformo, e insoluble en agua.

15 Espectro U.V. (etanol): $\lambda_{\text{max.}} = 230 \text{ m}\mu, E^{1\%}_{1 \text{ cm}} = 298.$

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Fase M: Ciclización del compuesto X, R = C₆H₅CO.

Se disuelven 0,100 g de compuesto X, R = C₆H₅CO en 2 cm³ de ácido acético en atmósfera de nitrógeno, se añaden 0,15 cm³ de ácido clorhídrico a 22 grados Be y se abandona en vaso cerrado y en la oscuridad durante 14 horas a la temperatura ambiente. Se obtiene una solución límpida, verde claro, a la cual se añade una solución de bicarbonato de sodio hasta pH5 y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos son lavados con agua, secados y luego evaporados en vacío hasta sequedad. El residuo cristaliza en éter isopropílico. Se le recrystaliza en el acetato de etilo y se obtiene el benzoato de 13 β -n-propil 18,19 -di-nor-testosterona (compuesto I, R = C₆H₅CO) F. 148 grados, $[\alpha]_D^{20} = + 99$ grados (c = 1%, metanol).

30 El producto se presenta en forma de agujas incolo-

263631



ras, solubles en alcohol, acetona, benceno, cloroformo, poco solubles en éter y acetato de etilo e insolubles en agua y los ácidos o álcalis diluïdos acuosos.

Analisis: $C_{27}H_{34}O_3 = 406,5$

5 Calculado: C % 79,77 H% 8,43
Hallado: 79,8 8,4

Espectro U.V. (etanol):
 $\gamma_{max.} = 235 \text{ m}\mu, \xi = 27.900$
 $\gamma_{max.} = 280 \text{ m}\mu, \xi = 755$

10 La dispersión rotatoria del producto es completamente idéntica a la del benzoato de 19-nor-testosterona.

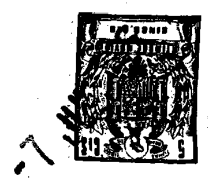
El compuesto I no está descrito en la bibliografía.

15 Por saponificación, según los procedimientos conocidos, del benzoato de 18,19 -di-nor 13 β -n-propil testoste rona, se obtiene el alcohol libre.

20 Naturalmente, el invento no está limitado, por lo que concierte al procedimiento, a las modalidades de la puesta en práctica dada más arriba, y es así especialmente como se puede condensar un 1,3-dialógeno 2-buteno directamente con un compuesto de fórmula, VII, es decir, con un compuesto cuya cetona en 5 no ha sido previamente bloqueada en forma de enamina, operando naturalmente en presencia de un agente alcalino de condensación sin salir del marco del invento.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 22 de Enero de 1.960, bajo el número 816.402 y 8 de Julio de 1.960, bajo el número 832.449, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30



N O T 283631

Los puntos de invención propia y nueva que se -
presentan para que sean objeto de esta Patente de Inven-
ción en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento de preparación de las 18,
5 19-di-nor 13β-alcohol o aralcohol testosteronas y sus és-
teres, especialmente el éster benzoico, caracterizado -
principalmente porque comprende la reducción del doble
enlace 9,10 de un 3,5 -diceto 13β-alcohol o aralcohol 17
-aciloxi, 4,5-seco Δ⁹-goneno, seguida de la ciclización
10 en medio ácido del producto reducido, con obtención del
éster correspondiente de la 18,19-di-nor 13β-alcohol o
aralcohol testosterona que se saponifica llegado el caso,
en alcohol libre.

2º.- Un procedimiento de preparación de los com-
15 puestos según la reivindicación 1, caracterizado princi-
palmente porque comprende la reducción del doble enlace
9,10 de un 3,5 -diceto 13β-n-propil 17β-aciloxi 4,5-seco
Δ⁹-goneno, seguida de la ciclización en medio ácido del
producto reducido, con la obtención del éster correspon-
20 diente de la 18,19-di-nor 13β-n-propil testosterona que
se saponifica llegado el caso, en alcohol libre.

3º.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1 y 2, caracterizado por el hecho de que la reducción del
doble enlace 9,10 es efectuada por hidrogenación catalí-
25 tica.

4º.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1 ó 2, caracterizado por el hecho de que la ciclización
es efectuada en medio clorhídrico.

263631



5^a.-- Un procedimiento según las reivindicaciones
1 y 2, en el cual para preparar un 3,5 -diceto 13 β -n-
propil 17 β -aciloxi 4,5 -seco Δ^9 -goneno, se hace reaccio-
nar sobre el 6-metoxi 3,4-dihidronaftil (2,1)-isoxazol
5 un halogenuro de propilo en presencia de un alcoholato
de un metal alcalino, se obtiene así la 2-ciano 2-n-pro-
pil 6-metoxi tetralona-1, se condensa ésta con el succi-
nato de metilo, se somete el producto de condensación,
el 5-metoxi 13 β -n-propil 15-metoxicarbonil 17-ceto $\Delta^{5,7}$
10 9,14-des A-gonatetraeno, a una reducción con saponifica-
ción consecutiva, se obtiene el 5-metoxi 13 β -n-propil
15-carboxi 17 β -hidroxi $\Delta^{5,7,9,14}$ -des A-gonatetraeno que
se desdobra en sus antípodas ópticamente activos, se pro-
sigue la síntesis sobre el enantiomorfo levógiro que se
15 descarboxila, se reduce el doble enlace $\Delta^{14(15)}$ del 5-me-
toxi 13 β -n-propil 17 β -hidroxi $\Delta^{5,7,9,14}$ -des A-gonatetrae-
no, obtenido, luego se reduce los dobles enlaces 5,6 y
7,8 del núcleo B aromático, se esterifica el hidroxilo
en posición 17, se transforma la cetona en 5 en pirroli-
dilenamina, se condensa el 5-pirrolidil 13 β -n-propil 17 β -
20 -aciloxi $\Delta^{5(10),9(11)}$ -des A-gonadieno con un 1,3 -dialóge-
no 2-butenos, se hidroliza el producto de condensación, el
3-halógeno 5-ceto 13 β -n-propil 17 β -aciloxi 4,5 seco $\Delta^{2,9}$
gonadieno, y se obtiene el 3,5 -diceto 13 β -n-propil 17 β -
25 -aciloxi 4,5 seco Δ^9 -goneno buscado.

6^a.-- "Un procedimiento de preparación de compuestos
análogos de la 19-nortestosterona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, representado en el dibujo que se acompaña y con los
30 fines que se han especificado.



263631

Esta Memoria consta de diecinueve hojas y la presente, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

- 7 JUL 1961
P.A.

ALBERTO DE
MADRID

OM

