

2676 10



## MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

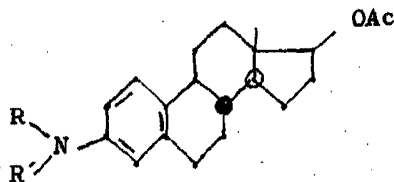
ESPAÑA

por VEINTE años

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

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINOESTEROIDES"

La presente invención, a cuya realización han contribuido los Sres. Gérard Nomine, Robert Bucourt y André Pierdet, tiene por objeto un procedimiento de preparación de amino-esteroides, a saber los 3-amino 17 $\beta$ -aciloxi  $\Delta^{1,3,5(10), 9(11)}$ -estratetraenos, de fórmula I:



10

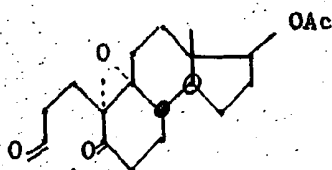
I

267610



en la cual Ac representa un radical acilo y R, R' designan hidrógeno, un radical alcoholo o dos radicales alcoholo semejantes o diferentes y pueden además representar una estructura ciclica eventualmente oxigenada.

5 Este procedimiento consiste esencialmente en hacer reaccionar un compuesto  $3\beta$ -metil 7-ceto  $8\beta$ -(3"-cetobutil)  $8\alpha$ ,  $9\alpha$ -epoxi  $3\alpha$ ,  $4\beta$ -[ $3\beta'$ -aciloxi ciclopentano (2',1')] ] trans decahidronaftalénico de fórmula II:



II

conservando Ac el significado antes citado con una sal de una amina primaria o secundaria, lo cual proporciona los aminoesteroides de fórmula I buscados.

15

Para la ejecución del procedimiento arriba descrito, se hace reaccionar una amina primaria o secundaria como metilamina, etilamina, monoetanolamina, dimetilamina, dietilamina, piperidina, piperidina, morfolina, etc., en forma de sal, preferentemente el acetato, con un compuesto de fórmula II, en forma racémica u ópticamente activa, como por ejemplo el  $3\beta$ -metil 7-ceto  $8\beta$ -(3"-cetobutil)  $8\alpha$  -  $9\alpha$ -epoxi  $3\alpha$ ,  $4\beta$ -[ $3'$ -benzoxi ciclopentano (2',1')] ] decahidronaftaleno o un derivado  $3'$ -acetoxi,  $3'$ -propoxi,  $3'$ -butoxi,  $3'$ -trimetil-acetoxi,  $3'$ -fenoxi-acetoxi,  $3'$ -hexahidrobencoxi, etc., correspondiente.

20

25

La reacción se realiza ventajosamente poniendo en contacto los reactivos disueltos en un disolvente no polar, como por ejemplo benceno o tolueno, y operando preferentemente a reflujo del disolvente.

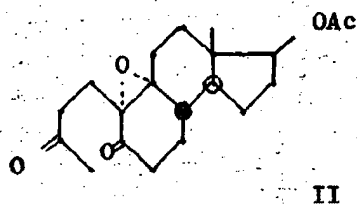
30 En estas condiciones, la reacción termina generalmente en

# 267610

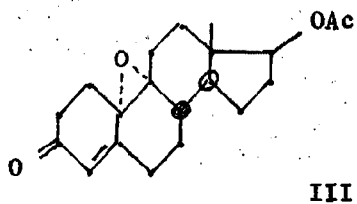


un intervalo de tiempo de alrededor de media a una hora. La mezcla reaccional, después de un lavado con agua y evaporación del disolvente, proporciona un residuo que se cristaliza, si el caso se presenta, en los disolventes orgánicos habituales como metanol, éter, etc., de forma que se obtienen los aminoesteroides de fórmula I, por ejemplo el 3-metilamino 17 $\beta$ -benzoxi  $\Delta$  1,3,5(10, 9(11))-estratetraeno o el derivado correspondiente 3-etilamino, 3-monoetanolamino, 3-dimetilamino, 3-dietilamino, 3-pirrolidil, 3-piperidil, 3-morfolino, etc., o aún otros ésteres en 17 de 3-amino-esteroides arriba mencionados tales, como por ejemplo, 17 $\beta$ -acetoxi, 17 $\beta$ -propoxi, 17 $\beta$ -butoxi, 17 $\beta$ -trimetilacetoxi, 17 $\beta$ -fenoxiacetoxi, 17 $\beta$ -hexahidrobencoxi, etc.

La preparación de acuerdo con la invención, de los compuestos I a partir de los compuestos II, puede igualmente ser realizada por el procedimiento cuya serie de reacciones se resume en el esquema anejo, y que consiste esencialmente en ciclar un 3 $\beta$ -metil 7-ceto 8 $\beta$ -(3"-cetobutil) 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -epoxi 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -[3'-aciloxi ciclopentano (2',1')] 7 decahidronaftaleno, de fórmula II :



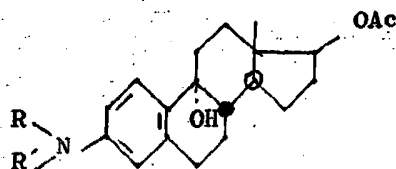
en la cual Ac representa un radical acilo, en ester de la 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxi 19-nor-testosterona correspondiente, de fórmula III :



207010



en someter este ester a la acción de una amina primaria o se  
 cundaria, lo cual proporciona un 3-amino 9 $\alpha$ -hidroxi 17 $\beta$ -aci  
 loxi  $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno de fórmula IV :



IV

y en deshidratar éste para obtener el derivado I buscado.

El primer paso del presente procedimiento se realiza ven  
 10 tajosamente haciendo reaccionar un acetato de metal alcalino,  
 como el acetato potásico o sódico, en presencia del hidróxido  
 del mismo metal con un compuesto de fórmula II, racémico u óp  
 ticamente activo, como el 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 8 $\alpha$ ,  
 9 $\alpha$ -epoxi 3,4-[3'-benzoxi ciclopentano (2',1')] decahidro-  
 15 naftaleno o un derivado 3'-acetoxi, 3'-propoxi, 3'-butoxi,  
 3'-trimetilacetoxi, 3'-fenoxiacetoxi, etc. correspondiente.

La reacción se realiza ventajosamente poniendo en contac  
 to los reactivos, disueltos en un disolvente tal como el dioxa  
 no.

20 La reacción entre el éster de la 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxi 19-nor-  
 testosterona y una amina primaria o secundaria, como pirrolidi  
 na, piperidina, morfolina, etc. se efectúa ventajosamente en  
 metanol, en presencia de un tercer disolvente como benceno, to  
 lueno, etc.

25 El derivado 9 $\alpha$ -hidroxi 3-amino del estradiol se deshidra  
 ta seguidamente por los métodos habituales, por ejemplo con áci  
 do acético, estando el producto de partida disuelto en un di  
 solvente inerte, como benceno.

30 Los nuevos aminoesteroides obtenidos por el procedimien  
 to de la presente invención, presentan la configuración estereo



especifica, característica de los productos naturales. Poseen interesantes propiedades fisiológicas, notablemente como anabolizantes desprovistos de actividad tanto estrógena como andrógena. Ejercen asimismo una acción de freno sobre la hipófisis.

5

Ejemplo 1.- Preparación del 3-pirrolidil 17 $\beta$ -benzoxi  $\Delta$  1,3,5(10, 9(11)-estratetraeno.

10

Se disuelven, en atmósfera de nitrógeno, 0,040 g de 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -epoxi 3,4- $\int$ 3'-benzoxi ciclopentano (2',1') decahidronaftaleno, P.F. 147 $^{\circ}$ , obtenido según la patente n $^{\circ}$  261630, en 1,6 cc. de benceno anhidro, se añaden 0,25 cc. de pirrolidina a la solución, se neutraliza con 0,25 cc. de ácido acético, se agita y se deja la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno, durante algunos minutos; aparece una coloración amarillo oro. Se calienta a reflujo durante una hora, y después de enfriar, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. La solución bencénica se destila a vacío, hasta sequedad, y el residuo proporciona, por trituración en éter isopropílico, 0,035 g de cristales de 3-pirrolidil 17 $\beta$ -benzoxi  $\Delta$  1,3,5(10, 9(11)-estratetraeno, que se purifica por recristalización en metanol. Rendimiento : 0,030 g de producto. P.F. 240 $^{\circ}$ .

15

20

Espectro U.V. (en éter después de disolución en cloruro de metileno) :

25

$\lambda$  max. 297 m $\mu$ ,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  = 619

inflexión 325 m $\mu$ ,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  = 178

Espectro U.V. (en una mezcla éter-etanol-ácido clorhídrico N 10)

$\lambda$  max. 222 y 229 m $\mu$ ,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  = 580

$\lambda$  max. 262 m $\mu$ ,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  = 437

inflexión 290 m $\mu$ ,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  = 128,5

30

inflexión 300 m $\mu$ ,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  = 99

7610



El producto se presenta en forma de agujas finas, amarillo pálido, muy solubles en benceno, solubles en cloroformo, éter isopropílico, poco solubles en metanol o etanol, e insolubles en agua y en álcalis diluidos acuosos.

5 Este producto no se describe en la bibliografía.

Ejemplo 2.- Preparación del 3-(β-hidroxietil)amino 17β-benzoxi Δ<sup>1,3,5(10), 9(11)</sup>-estratetraeno.

10 Se introducen 30 mg de 3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 8α,9α epoxi 3,4-[3'-benzoxi ciclopentano (2',1')] decahidronaftaleno, P.F. 1472, en 2 cc. de tolueno anhidro, se añaden 0,25 cc. de etanolamina, se neutraliza con 0,25 cc. de ácido acético, y se calienta a reflujo con agitación y en atmósfera de nitrógeno durante media hora. Se enfría, se lava con agua la solución toluénica, después se evapora a vacío hasta sequedad y se obtiene un residuo, constituido por el 3-(β-hidroxietil) amino 17β-benzoxi estratetraeno, que se cristaliza en éter isopropílico y se recristaliza en metanol. El producto se presenta en forma de agujas brillantes, que funden a 182-1832.

20	Espectro U.V. (etanol)	λ max.	228 mμ	E <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup> = 590
		λ max.	284 mμ	E <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup> = 550
	(Etanol N/100 Acido clorhídrico)			
		λ max.	221 mμ	E <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup> = 543
		λ max.	229 mμ	E <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup> = 564
		λ max.	260 mμ	E <sub>1 cm</sub> <sup>1%</sup> = 400

25 inflexión hacia 266, 290 y 300 mμ

Este producto no se describe en la bibliografía.

Ejemplo 3.- Preparación del 3-pirrolidil 17β-benzoxi Δ<sup>1,3,5(10), 9(11)</sup>-estratetraeno.

Etapas A

30 Se introducen en 20 cc. de dioxano puro, 0,250 g de

207010



3-metil 7-ceto 8-(3"-cetobutil) 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -epoxi 3,4-[3'-benzo  
xi ciclopentano (2',1')] decahidronaftaleno, P.F. 147 $^{\circ}$ , racé  
mico obtenido según la patente nº 261.630, se agita en atmós-  
fera de nitrógeno durante algunos minutos, después se añaden  
5 0,800 g de acetato de potasio y 1,15 cc de agua destilada. Se  
agita la mezcla reaccionante durante 5 min a la temperatura am  
biente, después se introducen 0,40 cc de lejía de potasa al 50%,  
y se prosigue la agitación a temperatura ambiente y en atmósfe  
ra de nitrógeno, durante quince horas. Se añaden seguidamente  
10 cc de agua y 50 cc de éter, se decanta la fase acuosa y se  
evaporan los extractos etéreos a vacío. Se obtiene un residuo  
de 0,240 g, que se redissuelve en cloruro de metileno y se cro-  
matografía sobre silicagel. Se eluye con cloruro de metileno  
al 2% de acetona, y se recogen 0,150 g de benzoato de 9 $\alpha$ ,  
15 10 $\alpha$ -epoxi 19-nor-testosterona racémica, que se recristaliza en  
metanol. P.F. = 167 $^{\circ}$ .

El producto se presenta en forma de cristales prismáti-  
cos incoloros, muy solubles en benceno, solubles en éter y me  
tanol e insolubles en agua y ácidos o álcalis acuosos diluidos.

20 Este producto no se describe en la bibliografía.

Por aplicación del modo operatorio anterior al enantio-  
morfo dextrógiro del compuesto II, Ac=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO, P.F.= 140 $^{\circ}$ ,  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 113 $^{\circ}$  (c=1%, cloroformo), se obtiene el correspon-  
diente epóxido tetracíclico, P.F.= 173 $^{\circ}$ , [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 112 $^{\circ}$ ,  
25 (c=1%, metanol).

Este producto no está descrito en la bibliografía.

#### Etapas B

Se disuelven 0,100 g de benzoato de 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxi 19-nor-  
testosterona racémica, en 1 cc de benceno anhidro, se añaden  
30 en atmósfera de nitrógeno, 3 cc de una solución al 3,3% de pi-

287610



rrolidina en metanol, y se agita la mezcla reaccionante duran  
te una hora a la temperatura ambiente. La solución se colorea  
de amarillo después de algunos minutos de agitación. Al final  
de la reacción, se evapora el disolvente a vacío y se empasta  
5 el residuo con éter isopropílico. Se aspira a la trompa, se  
lava el producto con éter isopropílico, se seca y se recogen  
0,080 g de producto constituido por el benzoato de 3-pirrolidil  
9 $\alpha$ -17 $\beta$ -dihidroxi  $\Delta$  1,3,5(10)-estratrieno, P.F. = 200 $^{\circ}$ . El  
compuesto, que se presenta en forma de laminillas blancas, es  
10 soluble en benceno, cloroformo y mezcla benceno-metanol (1:1),  
poco soluble en éter e insoluble en agua y álcalis acuosos di-  
luidos.

Análisis : C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>N = 445,6

Calculado : C% 78,17 H% 7,92 N% 3,15

Hallado : 78,6 7,8 3,3

Espectro U.V. en éter-cloruro de metileno.

$\lambda$  max. a 259 m $\mu$ , E<sub>1</sub><sup>1%</sup> cm = 570

$\lambda$  max. a 307 m $\mu$ , E<sub>1</sub><sup>1%</sup> cm = 64,8

Este producto no está descrito en la bibliografía.

#### Etapa C

Se introducen 0,070 g de benzoato de 3-pirrolidil 9 $\alpha$ -  
17 $\beta$ -dihidroxi  $\Delta$  1,3,5(10)-estratrieno, P.F. = 200 $^{\circ}$ , en 5 cc  
de benceno, se añaden 0,5 cc de ácido acético y se calienta a  
reflujo la mezcla reaccionante. Después de dos horas de calen  
25 tamiento, se enfría, se añade una solución de bicarbonato sódi-  
co y se extrae con cloroformo. Evaporando los extractos, a va-  
cío hasta sequedad, se obtiene un residuo constituido por 3-pi-  
rrolidil 17 $\beta$ -benzoxi  $\Delta$  1,3,5(10), 9(11)-estratetraeno, que se  
cristaliza en metanol, P.F. = 240 $^{\circ}$ .

Este producto es idéntico al descrito en el ejemplo 1.

267610



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 25 de Mayo de 1960, bajo los números 828.240 y 828.241, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

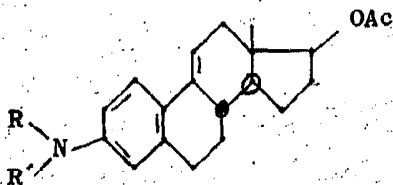
### N O T A

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:

10

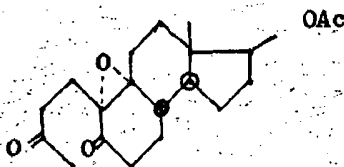
19.- Procedimiento de preparación de 3-amino 17 $\beta$ -aciloxi  $\Delta^{1,3,5(10), 9(11)}$ -estratetraenos, de fórmula:

15



en la cual Ac representa un radical acilo, R y R' hidrógeno y un radical alcoholo, o dos radicales iguales o diferentes y pueden representar además una estructura cíclica, eventualmente oxigenada, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto a 3 $\beta$ -metil 7-ceto 8 $\beta$ -(3''-cetobutil) 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -epoxi 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -[3'-aciloxi ciclopentano (2',1')] decahidronaftalénico, de fórmula:

25



en la cual Ac representa un radical acilo, con una sal de amina primaria o secundaria.

30

20.- Procedimiento según el punto 19, caracterizado por

267610



que el producto de partida es el 3 $\beta$ -metil 7-ceto 8 $\beta$ -(3"-ceto  
butil) 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -epoxi 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -[3'-benzoxi ciclopentano (2',  
1')] decahidronaftaleno.

5 3 $\alpha$ .- Procedimiento según el punto 1 $\alpha$ , caracterizado por  
que la amina utilizada es pirrolidina, que se emplea en forma  
de acetato.

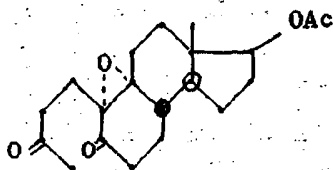
4 $\alpha$ .- Procedimiento según el punto 1 $\alpha$ , caracterizado por  
que la amina utilizada es la etanolamina, que se emplea en for  
ma de acetato.

10 5 $\alpha$ .- Procedimiento según el punto 1 $\alpha$ , caracterizado por  
que la reacción se realiza en el seno de un disolvente no po  
lar, como benceno o tolueno.

6 $\alpha$ .- Procedimiento según los puntos 1 $\alpha$  y 5 $\alpha$ , caracteriza  
do porque se opera a reflujo del disolvente.

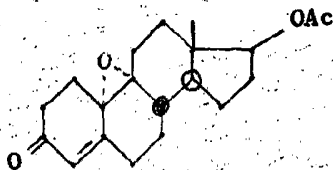
15 7 $\alpha$ .- Procedimiento de preparación de aminoesteroides, de  
fórmula según el punto 1 $\alpha$ , caracterizado porque se cicla un  
3 $\beta$ -metil 7-ceto 8 $\beta$ -(3"-cetobutil) 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -epoxi 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -  
[3'-aciloxi ciclopentano (2',1')] decahidronaftaleno, de fó  
mula:

20



representando aquí Ac y en lo que sigue, un radical acilo en es  
25 ter de 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ -epoxi 19-nor-testosterona correspondiente, de  
fórmula:

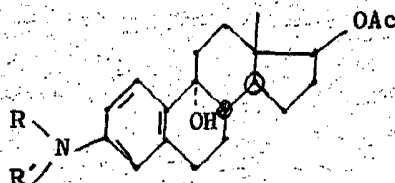
30



267610



se somete este éster a la acción de una amina primaria o secundaria, lo que proporciona un 3-amino 9 $\alpha$ -hidroxi 17 $\beta$ -aciloxi  $\Delta$  1,3,5(10)-estratrieno, de fórmula:



representando aquí R y R', y en lo que sigue, hidrógeno o un radical alcohilo, o dos radicales alcohilo iguales o diferentes, y pudiendo además significar una estructura cíclica, eventualmente oxigenada, y se deshidrata después el derivado 9 $\alpha$ -hidroxi obtenido.

8 $\Omega$ .- Procedimiento según el punto 7 $\Omega$ , caracterizado por que la ciclación se efectúa haciendo reaccionar sobre el compuesto 3 $\beta$ -metil 7-ceto 8 $\beta$ -(3"-cetobutil) 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -epoxi 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -[3'-aciloxi ciclopentano (2',1')] decahidronaftalénico, un acetato de metal alcalino en presencia del hidróxido del mismo metal.

9 $\Omega$ .- Procedimiento según el punto 7 $\Omega$ , caracterizado por que el epóxido tricíclico de partida es el 3 $\beta$ -metil 7-ceto 8 $\beta$ -(3"-cetobutil) 8 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -epoxi 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ -[3'-benzoxi ciclopentano (2',1')] decahidronaftaleno.

10 $\Omega$ .- Procedimiento según el punto 7 $\Omega$ , caracterizado por que el acetato alcalino empleado, es el de potasio.

11 $\Omega$ .- Procedimiento según el punto 7 $\Omega$ , caracterizado por que la ciclación del epóxido tricíclico, se efectúa en solución en dioxano.

12 $\Omega$ .- Procedimiento según el punto 7 $\Omega$ , caracterizado por que la amina empleada es la pirrolidina.

13 $\Omega$ .- Procedimiento según el punto 7 $\Omega$ , caracterizado por

267010,3



que la reacción del epóxido tetracíclico con la amina, se efectúa poniendo en los reactivos en contacto en un disolvente tal como una mezcla metanol - benceno.

5 14º.- Procedimiento según el punto 7º, caracterizado por que la deshidratación se efectúa por medio del ácido acético.

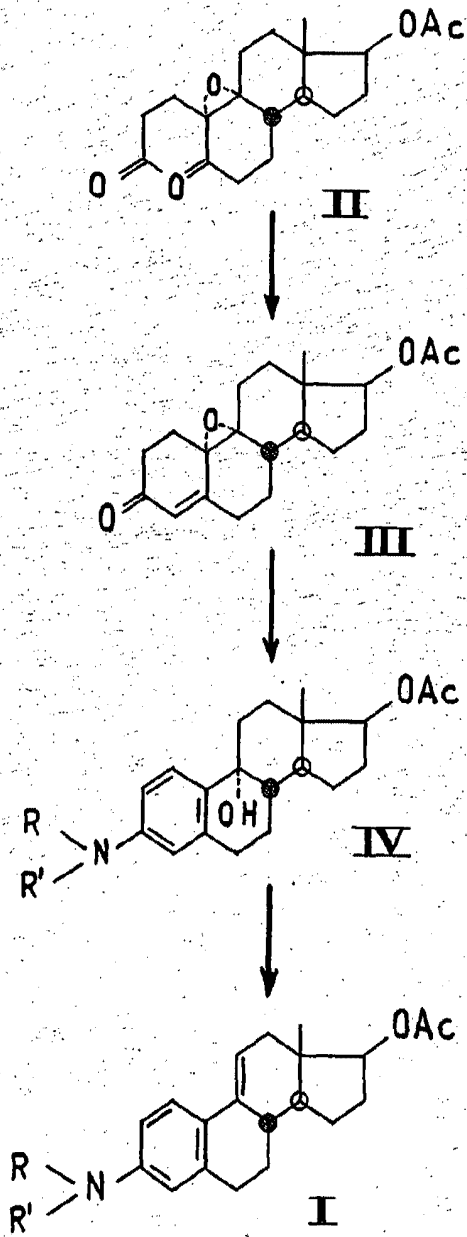
15º.- Procedimiento de preparación de aminoesteroides.

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

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

Madrid, 23 MAR. 1931

P.A.



3167  
*Carle*