

15 DIC. 1961

972982

P- 21.854

Nº 567/E



1961

15 DIC. 1961

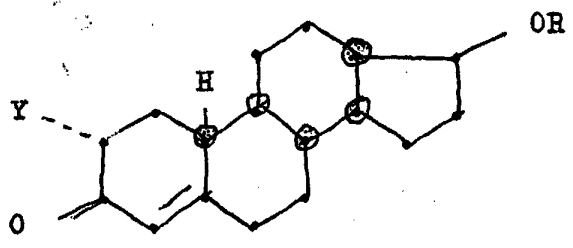
MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE DE INVENCION
en
ESPAÑA
por VEINTE años

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

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS ALCOHILADOS EN POSICION 2 DE LA 19-NOR TESTOSTERONA"

La presente invención en cuya realización han participado los Sres. Gerard NOMINE, Robert BUCOURT y Jean TESSIER, se refiere a la preparación de esteroides alcoholados en posición 2.

5 Más particularmente tiene por objeto un procedimiento de preparación por síntesis total, de derivados alcoholados en posición 2 alfa de la 19-nor-testosterona, de la fórmula general siguiente:





272982

15 DA

en la cual Y representa un radical alcoholo inferior y R hidrógeno o un radical acilo.

5

La 2 alfa-metil 19-nor testosterona es, según D.H. PETERSON y colaboradores (Chemistry and Industry 1960, p. 1301), un intermediario en la síntesis de la 2-metilestrona y del 2-metilestradiol, los cuales poseen una actividad estrógena.

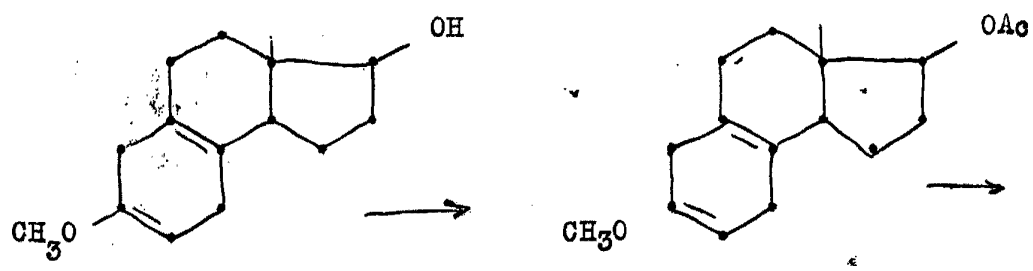
10

La 2 alfa-metil 19-nor testosterona es primeramente deshidrogenada microbiológicamente por la acción del *Septomyxa affinis* (ATCC 6737), para dar la 2-metil-estrona, la cual, por simple reducción por medio de borohidruro de sodio, es transformada en 2-metilestradiol.

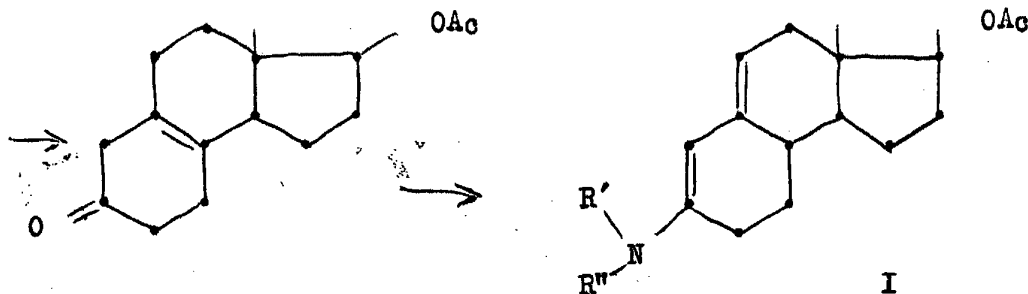
15

Según el nuevo procedimiento, se llega a dichos compuestos a partir de un compuesto $\Delta^{1(9),7}$ 3-metil 7-amino 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2',1') hexahidronaftalénico, de la fórmula I del esquema adjunto, en la cual R' y R'' representan radicales alcoholo iguales o diferentes, pudiendo representar R' y R'' juntos una estructura cíclica eventualmente oxigenada y Ac significar un radical acilo. Los compuestos de la fórmula I son obtenidos siguiendo los procedimientos de síntesis total, descritos por la Sociedad solicitante en la patente francesa núm. 1.234.734 y la Patente española nº 267.432 del 17 de Mayo de 1961. Dichos procedimientos pueden ser resumidos por el esquema de reacción siguiente:

20



272982



guardando los diferentes substituyentes, aqui y en lo que sigue, la significación anteriormente citada.

El procedimiento objeto de la presente invención, cuyo esquema adjunto muestra la serie de reacciones, consiste esencialmente en condensar el compuesto de la fórmula I con un 2-alcohol 1,3-dicloro 2-buteno con la obtención de un compuesto $\Delta^{1(9)}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-alcohol 2"-butenil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octahidronaftalénico, de la fórmula II que se hidroliza a un compuesto Δ^8 3-metil 7-ceto 8-(3"-ceto 2"-alcohol butil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octahidronaftalénico de la fórmula III, en reducir el doble enlace en 8 de la diona III, y despues en ciclizar en medio ácido el producto saturado resultante (compuesto IV), lo que proporciona el ester correspondiente en 17, de la 2 alfa-alcohol 19-nor testosterona que se saponifica, llegado el caso, a alcohol libre.

Como compuesto de partida, se utiliza ventajosamente el $\Delta^{1(9),7}$ 3-metil 7-pirrolidil 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano (2', 1')/hexahidronaftaleno, es decir un compuesto de fórmula general I, en la cual R' y R'' representan juntos el resto del anillo de la pirrolidina y Ac es un radical benzilo.

272982



La condensación del compuesto I con el derivado 2-alcoholado del 1,3-dicloro 2-buteno, puede ser fácilmente realizada en presencia de ioduro de potasio.

Para efectuar la hidrólisis del compuesto II, se puede, por ejemplo, someter éste a la acción del ácido sulfúrico.

La reducción del doble enlace 8 del compuesto III es ventajosamente realizada por hidrogenación catalítica.

La ciclización del compuesto IV es efectuada de preferencia en medio acético-clorhídrico.

La invención se refiere, a título de productos industriales nuevos, a los derivados alcoholados en posición 2 alfa de la 19-nor testosterona, en la medida en que estos compuestos no han sido todavía descritos, y, bien entendido que se extiende a los productos intermedios utilizados en el presente procedimiento, a saber:

- Los compuestos $\Delta^{1(9)}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-cloro 2"-alcohol 2"-butenil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octahidronaftalénicos, II, y especialmente el derivado en el cual $Y=CH_3$ y $Ac=C_6H_5CO$.

Los compuestos Δ^8 3-metil 7-ceto 8-(3"-ceto 2"-alcohol butil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octahidronaftalénicos, III, y, especialmente, el derivado en el cual $Y=CH_3$ y $Ac=C_6H_5CO$.

- Los compuestos 3-metil 7-ceto 8-(3"-ceto 2"-alcohol butil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/decahidronaftalénicos, IV, y, especialmente, el derivado en el cual $Y=CH_3$ y $Ac=C_6H_5CO$.

El ejemplo siguiente describe un modo de ejecución del procedimiento de la invención, en el caso particular de la preparación de la 2 alfa-metil 19-nor testosterona. Este



272982

15 DIV

ejemplo, dado a título puramente indicativo, no presenta por lo tanto ningún carácter limitativo.

Ejemplo: Preparación de la 2 alfa-metil 19-nor tes-
tosterona a partir del $\Delta^{1(9),7}$ 3-metil
7-pirrolidil 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano
(2', 1')/hexahidronaftaleno, I (con Ac=
C₆H₅CO y R' y R''=radical pirrolidilo)

Operación A: Condensación del compuesto I (Ac=C₆H₅CO,
R' y R''= radical pirrolidilo) con el
2-metil 1,3-dicloro 2-buteno.

Se introducen 4,5 g. de compuesto I, Ac=C₆H₅CO, P.F. =126,5°C, $\frac{d_{20}^{20}}{D} = +150^{\circ}\text{C}$ (c=1% benceno), (obtenido según el procedimiento descrito por la Sociedad solicitante en la patente española número 267.432 del 17-5-61), en 24 cm³ de dimetilformamida, se añaden 2,023 g. de yoduro de potasio, y después, 2,5 g. de 2-metil 1,3-dicloro 2-buteno en solución en 7 cm³ de dimetilformamida.

La mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de nitrógeno, a la temperatura ambiente, durante una media hora. Después de adición de 15 cm³ de agua, se agita durante una hora y media, y después se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos son filtrados y secados, y, después, evaporados a sequedad bajo vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno al 0,8% de acetona. Se obtienen 3,06 gramos (o sea 60%) de compuesto II, Ac=C₆H₅CO, Y=CH₃. El producto que es amorfo, es utilizado tal cual para la continuación de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.



Operación B: Hidrolisis.

272982

5 Se adicionan 3,06 g. de compuesto II, $\text{Ac}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$,
 $\text{Y}=\text{CH}_3$, en 3 cm^3 de eter, a 25 cm^3 de ácido sulfúrico puro.
Después de algunos minutos, se vierte en una mezcla de agua,
de hielo y de bicarbonato sódico y, después, se extrae con
cloruro de metileno. Se secan los extractos sobre sulfato de
sodio, se evapora a sequedad y se obtienen 2,8 g. de producto
que se cromatografía sobre gel de sílice. La elución con clo-
ruro de metileno al 2,5% de acetona, proporciona 2,16 g de
10 compuesto III amorfo, $\text{Ac}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, $\text{Y}=\text{CH}_3$, $[\alpha]_D^{20} = +47,5^\circ$
($c = 0,77\%$, en metanol).

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Operación C : Reducción

15 Se ponen en suspensión en 30 cm^3 de etanol del 95%
38 mg. de negro al 15% de hidróxido de paladio. Se lleva el
pH a 11 por adición de 3 cm^3 de una solución etanólica al 10%
de trietilamina y, después, se hidrogena durante algunos mi-
nutos. Se introducen 380 mg. de compuesto III, $\text{Ac}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$,
20 $\text{Y}=\text{CH}_3$, disueltos en 8 cm^3 de etanol del 95% y se prosigue
la hidrogenación durante una hora. Se filtra, se evapora el
filtrado a sequedad, y se obtienen 381 mg de producto que se
cromatografía sobre gel de sílice. Se eluye con cloruro de me-
tileno al 1,2% de acetona, y se obtienen 333 mg (o sea 87%)
25 de compuesto IV, $\text{Ac}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, $\text{Y}=\text{CH}_3$, que se utiliza sin otra
purificación para la continuación de la síntesis.

Este producto no está descrito en la bibliografía.

Operación D: Ciclización

30 Se disuelven 173 mg de compuesto IV, $\text{Ac}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$,



273-02 15 DIC

Y = CH₃, en 3,4 cm³ de ácido acético, se añaden 0,22 cm³ de ácido clorhídrico de 22° Bé y se deja la mezcla de reacción en reposo durante 24 horas a la temperatura ambiente.

Se vierte en una solución de bicarbonato de sodio y después, se extrae con éter. Se lavan los extractos con agua, se secan y se evaporan a sequedad. El residuo es purificado por empastado con éter y se cristaliza en etanol. Se obtienen 66 mg. de benzoato de 2 alfa-metil 19 nor testosterona. El producto se presenta bajo la forma de cristales blancos, P.F.

185,5°, $\frac{D_{20}^{20}}{D} = + 126^{\circ}$ ($\alpha = 0,5\%$ en cloroformo).

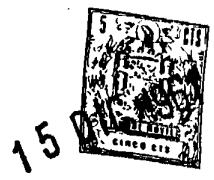
Espectro ultravioleta: $\lambda_{max} 234 \mu$ E $\frac{1\%}{1cm} = 694$

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Operación E: Saponificación.

Se calientan a reflujo, durante una hora 0,1 g. de compuesto V (Ac = C₆H₅CO; Y = CH₃) en 1 cm³ de metanol que contiene 21 mg de potasa. Por extracción, destilación a sequedad, y después cristalización en éter isopropílico, se obtiene la 2 alfa-metil 19 nor testosterona, P.F. = 177°, idéntica al producto descrito por D.H. PATERSON y colaboradores, Chemistry and Industry, 1960, p.1301.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 16 de Diciembre de 1960, con el n° PV. 847.130 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



NOTA

1082

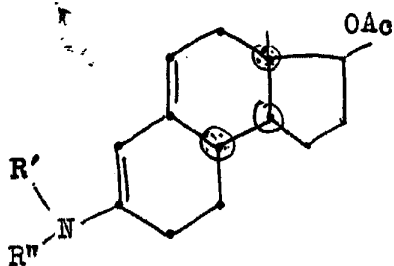
15

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

5

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados alcoholados en posición 2 alfa de la 19-nor testosterona caracterizado porque se utiliza para su síntesis, un compuesto $\Delta^{1(9),7}$ 3-metil 7-amino 3,4-/3'aciloxi ciclopentano (2', 1')/hexahidronaftalénico, de fórmula:

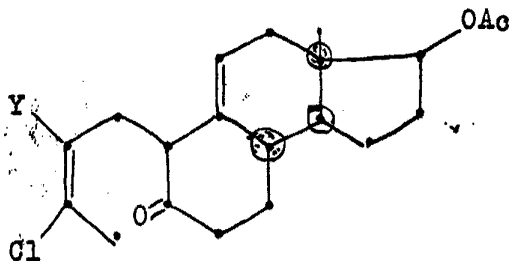
10



15

en la cual R' y R'' representan radicales alcoholos iguales o diferentes, pudiendo R' y R'' representar juntos una estructura cíclica eventualmente oxigenada y designar Ac un radical acilo, se condensa dicho compuesto con un 2-alcohol 1,3-dicloro 2-buteno, obteniéndose un compuesto $\Delta^{1(9)}$ 3-metil 7-ceto 8-(3''-cloro 2''-alcohol 2''-butenil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octahidronaftalénico, de fórmula:

25



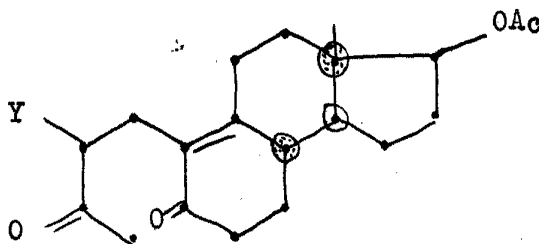
30

272982

150



en la cual Y representa un radical alcoholo y Ac guarda el significado anteriormente citado, se transforma este último compuesto por hidrólisis, en un compuesto $\Delta^{1(9),7}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-ceto 2"-alcohol butil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octahidronaftalénico, de fórmula:



guardando Y y Ac aquí y en lo que sigue el significado citado, se reduce el doble enlace en 8 de la diona obtenida, después se cicla en medio ácido el producto saturado resultante, y se obtiene el ester correspondiente en 17 de la 2 alfa-alcohol 19-nor testosterona, que se saponifica, llegado el caso, a alcohol libre.

2º.- Un procedimiento según el punto 1º, en el cual siendo el derivado alcoholado del 1,3-dicloro 2-buteno el compuesto 2-metilado, se obtiene la 2 alfa-metil 19-nor testosterona.

3º.- Un procedimiento según los puntos 1º y 2º, caracterizado por los puntos siguientes, tomados aisladamente o en combinación:

a) la condensación del compuesto $\Delta^{1(9),7}$ 3-metil 7-amino 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/hexahidronaftalénico, con el derivado 2-alcoholado del 1,3-dicloro 2-buteno, es efectuada en presencia de ioduro de potasio.

b) el compuesto $\Delta^{1(9),7}$ 3-metil 7-amino 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/hexahidronaftalénico utilizado, es el

272982

15 D



$\Delta^{1(9),7}$ 3-metil 7-pirrolidil 3,4-/3'-benzoxi ciclopentano
(2', 1')/hexahidronaftaleno,

5 c) la hidrólisis del compuesto $\Delta^{1(9)}$ 3-metil 7-ceto 8-(3"-
cloro 2"-alcohol 2"-butenil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano
(2', 1')/octahidronaftalénico, es efectuada con ayuda de ácido
sulfúrico,

d) la reducción del compuesto Δ^8 3-metil 7-ceto 8-(3"-ceto
2"-alcohol butil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/octa-
hidronaftalénico, es efectuada por hidrogenación catalítica,

10 e) la ciclación del compuesto 3-metil 7-ceto 8-/3"-ceto 2"-
alcohol butil) 3,4-/3'-aciloxi ciclopentano (2', 1')/decahi-
dronaftalénico, es obtenida por la acción del ácido clorhídri-
co.

15 4^a.- Un procedimiento de preparación de derivados al-
coholados en posición 2^a de la 19-nor testosterona.

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.

20 Esta Memoria consta de diez hojas escritas por una
sola cara.

Madrid, 15 DIC. 1961

P.A.

Alberto de Elizáburu
Por Poderes