

329.689

29 JUL



MEMORIA DESCRIPTIVA

que corresponde a una solicitud de PATENTE DE INVEN-
CION, por veinte años, por: "UN PROCEDIMIENTO PARA
PREPARAR LA 17 α - ETINIL-19-NORTESTOSTERONA", cuyo
registro se solicita a favor de NOTTON, S.A., enti-
dad de nacionalidad suiza, residente en CH 6816 Bisso-
ne, ROVEREDO (Suiza)

- - - oOo - - -

La presente invención se refiere a un nuevo
procedimiento para preparar la 17 α -etinil-19-nortestog
terona (norestirena), compuesto muy activo como pro-
gestativo oral y como inhibitorio de la ovulación,



5.- bien conocido en farmacología y en medicina clínica.

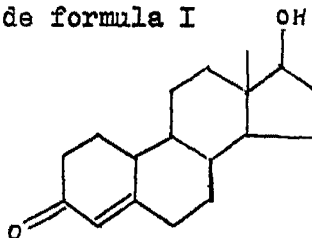
El nuevo procedimiento es diferente de los ya conocidos y descrito en la literatura y en las patentes publicadas.

10.- El compuesto de partida del proceso objeto de la presente invención es la 19-nortestosterona (I) que es la misma sustancia de partida como para el proceso descrito en la patente US 2/744 122 para la síntesis de la noretisterona. Pero comparado con ella el proceso objeto de la presente invención es completamente diferente.

15.-

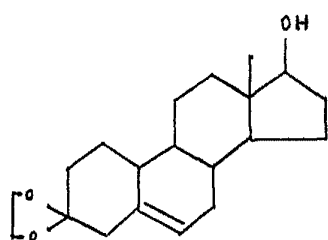
El proceso objeto de la presente invención se distingue porque

a) el compuesto de fórmula I

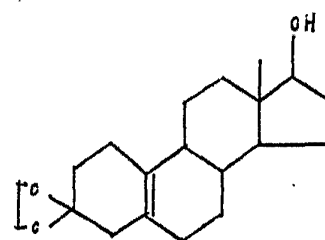


I

20.- tratado con glicol etilénico es transformado en una mezcla de isómeros compuestos de 3-etilendioxi-⁵ -estren-17 -ol y de 3-etilendioxi-⁵⁽¹⁰⁾-estren-17 -ol de las fórmulas II y III



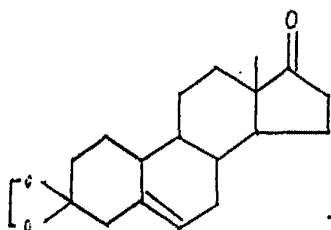
II



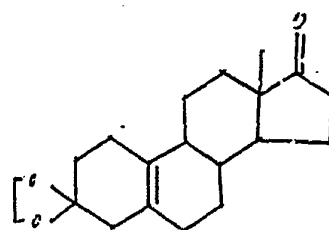
III

b) esta mezcla de isomeros es sometida a una oxidación con acido cromico en acetona, metilisobutilcetona y piridina, produciendo los compuestos de las fórmulas IV y V.

25.-

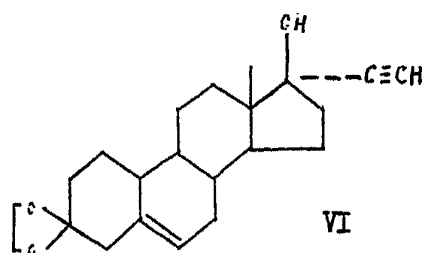


IV

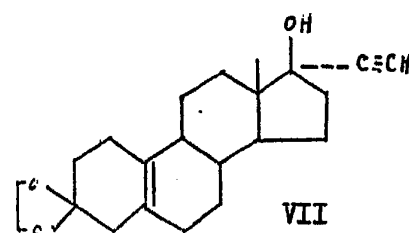


V

c) despues, la mezcla obtenida según b) se trata con un reactivo para introducir un radical etilínico, produciendo los isomeros con las fórmula VI y VII.



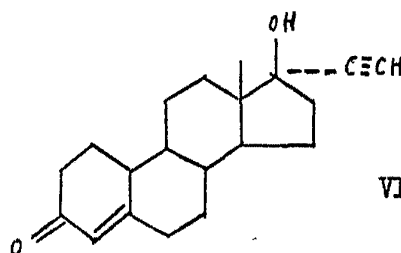
VI



VII

30.-

d) Finalmente estos compuestos son convertidos por hidrolisis en el producto final deseado de la fórmula VIII.



VIII



La significación de la presente invención consiste en el hecho que hasta entonces los especialistas no podían obtener los dioxolanos II y III o una mezcla de ellos directamente por cetalización de la 19-nortestosterona. Esta reacción, como se sabe conduce generalmente a muchos compuestos complejos, que no pueden ser separados sin muy grandes dificultades y entre los cuales los compuestos deseados II y III prácticamente no podían ser obtenidos, hecho confirmado también con nuestras experiencias.

Para obtener los dos dioxolanos II y III C.H. Ringold, G. Rosenkranz y F. Sondheimer (J.A.M. Soc. 78, 2477, 1956) han experimentado con una reacción de doble permutación de 3-metoxi- $\Delta^{2,5(10)}$ -estradien-17 β -ol con glicol etilénico.

El producto de esta reacción es tan infimo que nunca podría servir como fundamento para un proceso industrial. El proceso objeto de la presente invención puede llevarse a cabo con el siguiente ejemplo:



Con temperaturas de 15 a 25°C la conversión

55.- a) tiene un tiempo de reacción breve. Este hecho significa una ventaja extraordinaria comparando con los procesos hasta entonces conocidos, en los cuales todos los compuestos debían ser calentados.

60.- La conversión b), la oxidación de la mezcla de los isómeros de las fórmulas II y III hasta los compuestos de las fórmulas IV y V, puede hacerse con temperaturas entre -20 y -10°C con anhídrido de ácido crómico en acetona, metilisobutilcetona y piridina en un proceso prácticamente cuantitativo.

65.- La mezcla obtenida de la oxidación puede tratarse sin separación por la conversión c), por ejemplo con reactivo Grignard y acetileno en tetrahydrofurano según el método descrito por Jones y colaboradores (Org. syntheses 39, 56, 1959) con buen resultado de una mezcla de los compuestos VI y VII.

70.- Finalmente en la conversión d) estos productos son hidrolizados con un ácido orgánico o inorgánico, con preferencia con ácido oxálico calentado en me-



75.- tanol hasta el producto final de la síntesis, 17 α -etinil-19-nortestosterona, con buen resultado y en una forma que permite buena purificación por cristalización con acetato de etilo.

Los siguientes ejemplos específicos sirven para ilustrar, pero no limitan el alcance de la presente invención.

80.- Ejemplo I:

Producción de la mezcla de isómeros de 3-etilendioxi- Δ^5 -estreno-17 β -ol (II) y 3-etilendioxi - $\Delta^5(10)$ -estreno-17 β -ol (III) partiendo de 19-nortestosterona.

85.- A 1,3 gr 19-nortestosterona se agregan 3 cm³ etilenglicol, 3 cm³ etilortoformiato, 10 cm³ dioxano y 140 mg. ácido p-toluensulfónico. Se mezcla hasta completa solución con una temperatura de 20°C, aproximadamente 15 a 20 minutos.

90.- Esta solución ahora es abandonada a la reacción durante 40 minutos; después la reacción es terminada con adición de 1 gr. de sodio acético.

Con un tiempo de reacción mas largo, aparece

28 JUL



dentro de poco una coloración violeta que aumenta en intensidad, debida a la formación indeseada de productos auxiliares.

95.-

Despues a la mezcla reaccionante se agrega agua y se hace una extracción con benceno.

El extracto orgánico se seca despues de lavar sobre sulfato de sodio, y el solvente se remueve bajo presión reducida.

100.-

El producto es un aceite sin color que muestra en el cromatograma con capa delgada dos manchas juntas, mas móviles que las del producto inicial, sin ensuciamientos. El sistema solvente usado por la cromatografia es una mezcla de solvente de acetato de etilo, benceno y bencina, proporcionado 10 : 70 : 20, y el sistema absorbente gel de silice; la revelación se hace con acido sulfurico de 50%.

105.-

Con una hidrolisa de los productos obtenidos, por ejemplo con ácido oxálico en metanol hirviente se recibirá el compuesto de partida de la fórmula I en rendición prácticamente cuantitativa.

110.-

29 JUL



b) Preparación de la mezcla de los isómeros 3-etileno-
dioxio Δ^5 -estreno-17 β -ona (IV) y 3- α -etilenodioxio-
115.- $\Delta^5(10)$ -estreno-17 β -ona (V) con la mezcla de iso-
meros II y III.

1,5 gr. de la mezcla obtenida según a) se
diluyen en una mezcla de 10 cm³ acetona, 1 cm³ piri-
dina y 70 cm³ metilisobutilcetona; la solución se re-
120.- frigera bajo agitación hasta -20°C. Después se agre-
gan a la solución reaccionante 3 cm³ de una mezcla
según Kiliani (mezcla de 266 gr. anhídrido de ácido
cromico con 215 cm³ ácido sulfurico y 400 cm³ agua
hasta un volumen de 1 litro) dentro de 15 minutos.
125.- Después se agregan también 5 cm³ isopropanol y 2 gr.
sulfito de sodio.

Un reposo de 10 horas es necesario para la
reducción de todo el anhídrido del ácido crómico en
una sal de cromo trivalente.

130.- Después la mezcla reaccionante es vertida
en agua y extraída con metilisobutilcetona, se agregan
al extracto orgánico 1-2 gotas de piridina y se con-



135.- contra al vacío. Se obtiene 1,5 gr. de un aceite claro que es una mezcla de los compuestos IV y V. En la cromatografía aparecen solamente dos manchas que se distinguen difícilmente entre sí y que son más móviles que las de los compuestos de las partidas II y III.

140.- Si la mezcla obtenida fuese sometida a una hidrólisis, por ejemplo con ácido oxálico en metanol hirviente, se recibiría cuantitativamente como compuesto único la Δ^4 -estren-3, 17- diona, que es una prueba de que la mezcla obtenida según b) tiene las estructuras IV y V.

c) Preparación de la mezcla de isómeros 3-etilendioxio-
145.- 17α -etinil- Δ^5 -estren-17 β -ol (VI) y 3-etilendioxio-
 17α -etinil- $\Delta^{5(10)}$ -estren-17 β -ol (VII) con la
mezcla de isómeros IV y V.

150.- Se mezclan 15 cm³ de solución 4-n de bromuro de etinil-magnesio en éter con 60 cm³ tetrahidrofuran anhidro.

En esta mezcla se hace pasar una corriente lenta de acetileno purificado, bajo condiciones anhidras



calentado al reflujo durante 7 horas.

155.- Después se agregan lentamente 1,5 gr de la mezcla de los compuestos IV y V según b) en la solución de tetrahidrofuran. Se calienta siempre con corriente de acetileno, durante otras 5 horas.

160.- Después la mezcla reaccionante se vierte con cuidado en amoniaco diluido y se hace una extracción con benceno. El extracto se lava y el solvente se elimina al vacio. Se obtiene 1,6 gr. de una mezcla de los compuestos etilínicos VI y VII. En la cromatografía de nuevo aparecen dos manchas muy próximas y menos móviles que las de los compuestos de las partidas IV y V.

165.-

d) Preparación de 17 α -etinil-19-nortestosterona(VIII)
con los compuestos de los isómeros VI y VII.

170.- Se diluyen 1,6 gr. de los compuestos de los isómeros obtenidos según c) con 20 cm³ metanol y 2 cm³ agua, se agregan 7,5 gr ácido oxalico. Después la solución es mantenida en ebullición en el baño de vapor (95 \pm C) durante 2 horas.



175.- El producto reaccionante es extraído con acetato de etileno y neutralizado con bicarbonato de sodio, lavado con agua, decolorado con carbón activo y filtrado. El solvente es evaporado al vacío.

180.- Se obtiene 1,2 gr. de un residuo cristalizado que se trata con eter y se filtra después de un poco de tiempo. Se obtiene 0,6 - 0,7 gr. de un producto con un punto de fusión de 200-202°C, que es idéntico a una prueba auténtica de 17 α -etinil-19-nortestosterona. [α]_D-30°, 1% CHCl₃).

Ejemplo 2:

Preparación de 17 α -etinil-19-nortestosterona (VIII)

185.- con la mezcla de isómeros obtenidos según ejemplo 1, a) - b) con las fórmulas IV y V.

190.- Usando exactamente las mismas condiciones tal como las descritas en el ejemplo 1 c) con la diferencia que la mezcla obtenida después de la reacción etilínica se vierte en una solución acuosa diluida de ácido clorhídrico conteniendo un excedente de ácido clorhídrico en relación de la sal de magnesio.



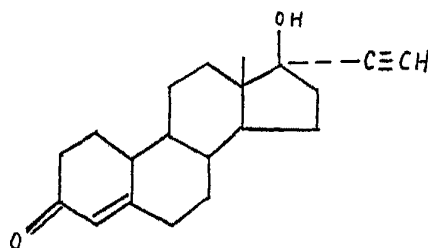
Después de un reposo de 24 horas (agitando de tiempo en tiempo) se hace una extracción con acetato de etilo, se lava hasta reacción neutral y se seca. Por la recristalización del residuo con eter se obtiene un producto cristalizado con punto de fusión de 198 - 200°C, la noretisterona.

NOTA

200.- Descrito suficientemente el objeto de esta solicitud, se declaran de novedad y propiedad las siguientes:

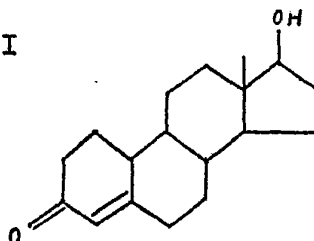
REIVINDICACIONES

1a.- Un procedimiento para preparar la 17 α -
205.- -etinil-19-nortestosterona de la fórmula VIII



VIII

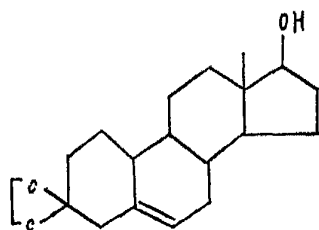
en 4 conversiones, distinguida porque a) el compuesto de la fórmula I



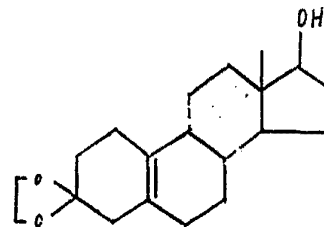
I



tratado con glicol etilénico es transformado en una mezcla de isómeros de las Fórmulas II y III



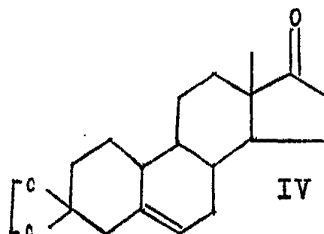
II



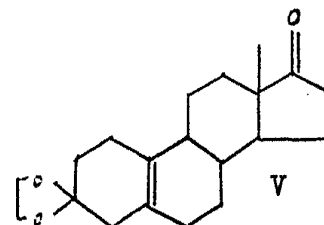
III

210.-

b) la mezcla de isómeros obtenidos según a) es sometida a una oxidación con ácido crómico en acetona, metilisobutilcetona y piridina produciendo los compuestos de las fórmulas IV y V



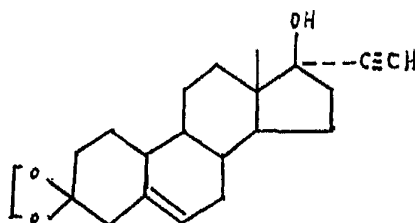
IV



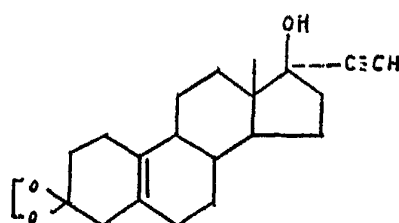
V

215.-

c) la mezcla de compuestos obtenidos según b) se trata con un reactivo para introducir un radical etilínico, produciendo los isómeros de las fórmula VI y VII.



VI



VII



d) finalmente estos compuestos son convertidos por hidrolisis en el producto final deseado de la fórmula VIII.

- 220.- 2ª.- Un procedimiento para preparar la 17 α -etinil-19-nortestosterona, de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que la conservación a) se hace con una temperatura de 15- 25 $^{\circ}$ C.
- 3ª.- Un procedimiento para preparar la 17 α -etinil-19-nortestosterona, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores en el que el proceso etilínico de la conversión c) se hace con reactivo Grignard, por ejemplo bromuro de etinilmagnesio.
- 225.- 4ª.- Un procedimiento para preparar la 17 α -etinil-19-nortestosterona, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores en el que en el proceso d) la mezcla de los isómeros de las fórmulas VI y VII es hidrolizada con ácido oxálico en solución acuosa de metanol hasta el compuesto deseado de la fórmula VIII.
- 230.- 5ª.- Un procedimiento para preparar la 17 α -etinil-19-nortestosterona, de acuerdo con las reivin-
- 235.-



dicaciones anteriores en el que la conversión b) se hace con anhídrido de ácido crómico en una mezcla de acetona, metilisobutilcetona y piridina y con temperaturas de - 20 - 20°C.

240.-

6ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA 17α-ETINIL-19-NORTESTOSTERONA.

Todo conforme se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de quince hojas escritas por una sola cara.

Madrid, veintinueve de Julio de mil novecientos sesenta y seis.

NOTTON, S.A.

p. a.