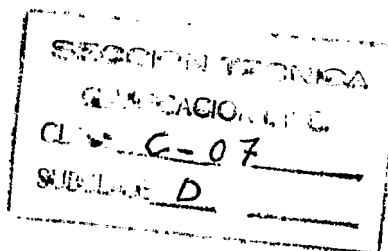


RAN 4104/77-020

372174



PATENTE
DE
INVENCION

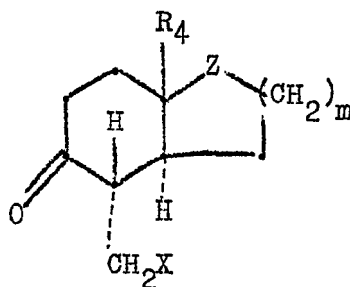
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE INDANO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A. residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de indano y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, este invento se refiere a los compuestos de la fórmula

5.



(I)

10.

en la que R₄ es hidrógeno o alquilo inferior;
Z es carbonilo, alquilendioxiloinferior-metileno o CH(OR₂); R₂ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, tetrahidropiraniilo, alca-

372174



- noilo inferior, benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alcanoilo inferior, carboxi-benzoilo, trifluoroacetilo o canfosulfonilo; m es un número entero por valor de 1 o 2; y X es alquilo inferior-arilsulfoniloxilo, alquilo inferior-sulfoniloxilo, aril-sulfoniloxilo, alquilo inferior-sulfiniloxilo, halógeno o un radical aciloxílico derivado de ácido carboxílico orgánico con 1 a 7 átomos de carbono o de un ácido carboxílico arílico o cicloalquílico; o un radical de la fórmula $-N \begin{matrix} \nearrow R_{20} \\ \searrow R_{21} \end{matrix}$ donde R_{20} y R_{21} se toman independientemente del grupo constituido por alquilo inferior, arilo o hidrógeno y, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
5. a sus enantiómeros ópticos y los racematos respectivos y a un procedimiento para su preparación.
10. En las fórmulas aquí presentes, los diversos substituyentes de los compuestos cíclicos están unidos al núcleo cíclico por una de dos anotaciones: una línea sólida (————), que indica un substituyente dispuesto en la orientación beta (o sea encima del plano del papel),
15. o una línea de trazos (-----), que indica un substituyente dispuesto en la orientación alfa (debajo del plano del papel).
20. En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior" comprende las fracciones moleculares de hidrocarburo lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada.
- 25.
- 30.

372174



- como metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, butilo terciario, etc., que tienen de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena. Los compuestos preferidos son los derivados en que R_4 es metilo, etilo y propilo. La expresión formativa "alquilo inferior", cuando se usa en expresiones tales como alcoxilo inferior-alquilo inferior, tiene el mismo significado. Así, ejemplos de la expresión alcoxilo inferior-alquilo inferior son etoxi-etilo y propoxi-propilo. Ejemplos de alcanilo inferior son acetilo y propionilo u otros radicales derivados de ácidos alcanocarboxílicos inferiores, de 1 a 6 átomos de carbono; alquilendioxilo inferior se entiende que significa alquileno de 1 a 6 átomos de carbono, del que son ejemplos 1,2-etilendioxilo, 2,2-dimetil-1,3-propilendioxilo, 1,2-propilendioxilo, 2,3-butilendioxilo, etc. La expresión "nitrobenzoilo" comprende, en la forma como aquí se usa, las fracciones moleculares bencénicas que contienen uno o más sustituyentes nitro; por ejemplo, fracciones de nitrobenzoilo y fracciones de di-nitrobenzoilo como 3,5-dinitrobenzoilo. La expresión carboxi-alcanoilo inferior comprende los ácidos alifáticos dibásicos de 2 a 7 átomos de carbono, con ausencia de una fracción molecular OH. Del mismo modo, la expresión "carboxi-benzoilo" denota ácidos ftálicos con ausencia de una fracción molecular de OH. La expresión "haluro" o "halógeno" comprende cloro, flúor, bromo y yodo. La expresión "alcoxilo inferior" designa, en la forma como aquí se utiliza, un grupo de éter alquílico inferior, como metoxilo, etoxilo, etc., en el que el grupo alquílico tiene la misma definición que se ha dado antes. La expresión "arilo" comprende fenilo o fenilo que tenga uno o más sustituyentes tomados del grupo constituido por alquilo inferior, alcoxilo
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



inferior, nitro, amino y halógeno. La expresión "alquilarilo inferior" comprende, por ejemplo, toliilo y etilfenilo. La expresión "cicloalquilo" incluye los anillos que contienen a lo sumo 6 átomos de carbono; por ejemplo, ciclopentilo. Com-

5. puesto de la fórmula I especialmente preferidos son aquellos en los que "OR₂" es alcoxilo inferior, particularmente butoxilo terciario.

Un grupo alquilo inferior-arilsulfoniloxílico es, por ejemplo, tosiloxilo; un grupo arilsulfoniloxílico es, por ejemplo, bencensulfoniloxilo; un grupo alquilo inferior-

10. sulfoniloxílico es, por ejemplo, mesiloxilo (metansulfonilo); un ácido carboxílico orgánico con 1 a 7 átomos de carbono puede ser un ácido alcanico inferior (por ejemplo, el ácido acético o el ácido butírico); un ácido aril-carboxílico puede ser el ácido p-fenilbenzoico o el ácido benzoico; y un

15. ácido cicloalquil-carboxílico puede ser el ácido ciclopentil-carboxílico. La agrupación amínica $\begin{matrix} \text{R}_{20} \\ \text{N} \\ \text{R}_{21} \end{matrix}$ representa radi-

cales amínicos secundarios o terciarios. Incluye los radicales monoalquilamínicos (como, por ejemplo, metileno y butilamino), los radicales dialquilamínicos (como, por ejemplo, dimetilamino y propilamino) y los radicales amínicos heterocíclicos (como, por ejemplo, pirrolidino, piperidino, morfolino y 4-metil-piperacino). Los grupos X preferidos son p-to-

20. luensulfoniloxilo y alquilo inferior-sulfoniloxilo (en particular, mesiloxilo).

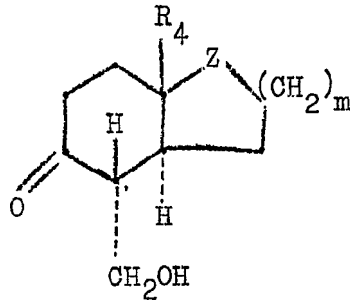
25.

Según este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan por un procedimiento caracterizado por:

a) esterificarse un enantiómero óptico o un racemato de la

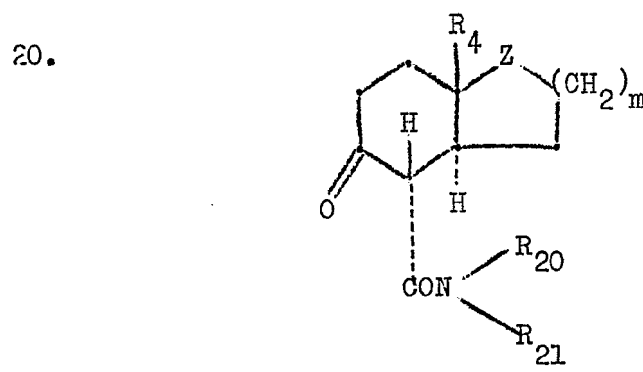
30. fórmula

372174



II

5. en la que R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes,
- con un ácido sulfonílico, sulfinílico o carboxílico respectivo, para formar un compuesto de la fórmula I en que X es alquilo inferior-arilsulfoniloxilo, alquilo inferior-sulfoniloxilo, aril-sulfoniloxilo, alquilo inferior-sulfiniloxilo o aciloxilo;
10. o bien
- b) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II anterior con un haluro de hidrógeno, un haluro de fósforo o cloruro de tionilo, para formar un compuesto de la fórmula I en que X es halógeno;
15. o bien
- c) reducirse la agrupación amídica de un enantiómero óptico o un racemato de la fórmula



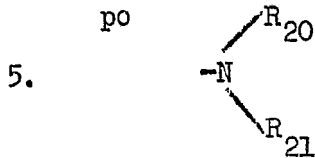
(III)

25. donde Z , R_4 , R_{20} , R_{21} y m tienen el mismo signi-

372174



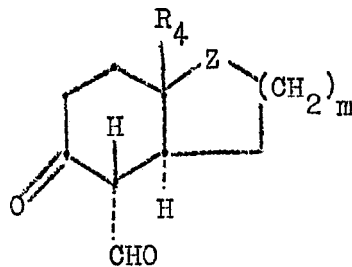
ficado que antes,
con protección intermediaria del grupo 5-oxo en la indanona,
para formar un compuesto de la fórmula I en que X es un gru-



o bien

d) condensarse selectivamente un enantiómero óptico o un racemato de la fórmula

10.



IV

donde R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes,

15.

con una amina primaria de la fórmula H_2NR_{20} , para formar una base de Schiff, y reducirse dicha base de Schiff para formar un compuesto de la fórmula I en el que X es un grupo $-NHR_{20}$ (donde R_{20} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes).

20.

La esterificación de un compuesto de la fórmula II con un haluro de sulfonilo orgánico (como, por ejemplo, haluro de toluensulfónico y, en especial, cloruro de p-toluensulfonilo), para preparar el derivado tosiloalílico, o con haluros de alquilo inferior-sulfonilo (en especial, cloruro de metansulfonilo), para preparar el derivado metiloalílico, puede efectuarse apropiadamente en el intervalo de temperatura

25.



- de -10°C a 10°C y en presencia de una base orgánica (como, por ejemplo, piridina), por métodos conocidos en la práctica. En lugar del haluro de sulfonilo, pueden emplearse también convenientemente, para efectuar la esterificación, los ácidos sulfónico respectivos. Los compuestos de la fórmula I en que X es alquilo inferior-sulfínloxilo pueden obtenerse de manera análoga a la anterior empleando los respectivos haluros de sulfonilo. Los compuestos de la fórmula I en que X se define como halógeno pueden obtenerse convenientemente a partir de los alcoholes de la fórmula II, por reacción, por ejemplo, con haluros de hidrógeno (como el cloruro de hidrógeno), haluros de fósforo o cloruro de tionilo, por medios conocidos en la práctica. Los compuestos de la fórmula I en que X es aciloxilo tal como se ha definido antes, pueden obtenerse apropiadamente a partir de los compuestos de la fórmula II por reacción con el ácido carboxílico orgánico descado, en presencia de un ácido mineral (como el ácido sulfúrico o el ácido clorhídrico), a la temperatura de reflujo y por medios conocidos en la práctica.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- La reducción de la agrupación amídica en un compuesto de la fórmula III puede efectuarse con agentes reductores apropiados (como diborano o hidruro de litio-aluminio) en un disolvente etéreo (como el tetrahidrofurano). La protección del grupo 5-oxo en la indanona puede efectuarse convirtiendo el grupo oxo libre en un cetal cíclico (por ejemplo, un sistema de anillo dioxolánico) por reacción con un compuesto apropiado que contenga alquilendioxilo inferior (por ejemplo, etilenglicol), o un cetal abierto, por ejemplo con ortoformiato de trialquilo inferior. Un grupo protector preferido es el derivado dimetoxílico, que puede obtenerse

372174

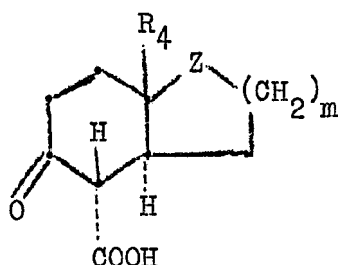


nerse apropiadamente por eterificación con ortoformiato de trimetilo. La base de Schiff obtenida a partir de un compuesto de la fórmula IV puede ser reducido convenientemente con hidrógeno y níquel de Rancy a las aminas secundarias deseadas.

5.

En otro aspecto de este invento, los compuestos de la fórmula III anterior se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

10.



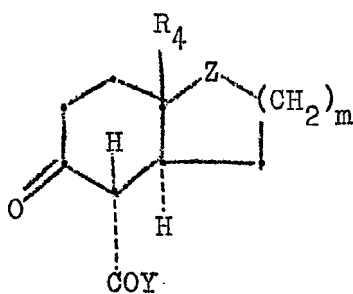
VII

en que R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes,

15.

con un haluro de acilo orgánico o inorgánico, para formar un compuesto de la fórmula

20.



VIII

donde Y es halógeno, mientras que R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes,

y haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula VIII con una amina primaria o secundaria de la fórmula $NH \begin{matrix} \nearrow R_{20} \\ \searrow R' \end{matrix}$.

25.

Los compuestos de la fórmula VIII pueden prepara-

372174



- rarse a partir de los beta-ceto-ácidos de la fórmula VII, con rendimientos excelentes, empleando un haluro de acilo orgánico o inorgánico (de preferencia, haluro de tionilo, como el cloruro de tionilo; trihaluro de fósforo, de preferencia tricloruro de fósforo; o pentahaluro de fósforo, de preferencia pentacloruro de fósforo). El cloruro de tionilo es particularmente conveniente porque los productos secundarios formados son gases y pueden separarse con facilidad del cloruro de ácido. Cualquier exceso de cloruro de tionilo, de punto de ebullición bajo, puede eliminarse fácilmente por destilación. Esta reacción de sustitución se efectuó con éxito no obstante la práctica anterior conocida (véase C.B. Hurd y col., J. Am. Chem. Soc. 62, 1548, 1940) que afirma la incapacidad de preparar haluros de beta-ceto-acilo por las técnicas de reacción convencionales a partir de los respectivos beta-ceto-ácidos. La reacción se efectúa apropiadamente a temperatura desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente. Disolventes apropiados para la conversión son el cloruro de tionilo o un disolvente orgánico inerte (como, por ejemplo, benceno, tolueno, hexano, ciclohexano, etc.).
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- En otro aspecto todavía de este invento, los compuestos de la fórmula IV anterior se preparan tratando un compuesto de la fórmula VIII anterior con un agente reductor, en un intervalo de temperatura de -10°C a -60°C y en un disolvente orgánico inerte y aprótico. Como agente reductor pueden emplearse agentes tales como el hidruro tributóxílico terciario de litio-aluminio. Disolventes apropiados son, por ejemplo, los éteres (como el tetrahidrofurano) y los hidrocarburos como el tolueno y el hexano). Un intervalo
- 25.
- 30.

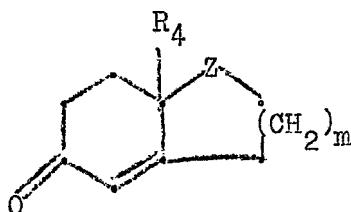
372174



- de temperatura preferido para efectuar la reducci3n es el de -20° a -40°C. Cuando la reacci3n se efectua dentro del intervalo de temperatura que se ha definido antes, la reducci3n selectiva del haluro de 3cido puede efectuarse sin
5. atacar el grupo ceto libre de la posici3n 5 del indano de la f3rmula VIII. Un m3todo alternativo para transformar el haluro de 3cido en los aldehidos correspondientes consiste en la hidrogenaci3n catal3tica del cloruro de 3cido por la reacci3n de Rosenmund. La t3cnica introducida por Resenmund
10. se basa en a1adir una peque1a cantidad de un agente envenenador que conticne azufre al sistema catal3tico de hidrogenaci3n.

Los compuestos de la f3rmula V anterior pueden prepararse a partir de indanonas de la f3rmula

15.



IX

20.

donde R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes.

25.

Muchos de los reactivos indan3nicos de partida de la f3rmula IX en que "Z" es carbonilo son ya conocidos. Se los puede sintetizar convenientemente por m3todos conocidos en la pr3ctica; por ejemplo, mediante la adici3n de Michael de metil-vinil-cetona a 2-alquilo inferior-ciclopentan-1,3-diona. La ciclizaci3n puede realizarse utilizando pirrolidina en un disolvente benc3nico, en condiciones reaccionales de reflujo (v3ase la patente norteamericana N°

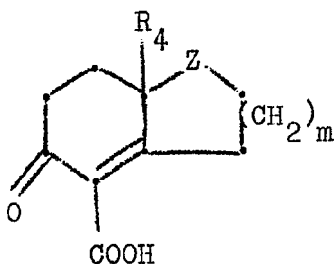
372174



- 3.321.488). Si se desea, pueden prepararse otros derivados de la fórmula IX. Por ejemplo, para preparar los derivados en los que OR₂ es hidroxilo, puede reducirse selectivamente el grupo oxo respectivo con un hidruro tri-(alcoxílico inferior) de litio-aluminio o con borohidruro alcalino (por ejemplo, borohidruro sódico o potásico), a temperaturas bajas.
5. Los derivados en los que OR₂ es alcoxilo inferior (por ejemplo, butoxilo terciario) pueden obtenerse del respectivo derivado hidroxílico por reacción en condiciones ácidas con isobutileno, por medios conocidos en la práctica. Los derivados
10. 1-carboxi-alcanoílicos inferiores de la fórmula IX pueden obtenerse convenientemente por reacción de ácidos alcanoicos inferiores bibásicos (como el ácido succínico, el ácido ftálico, etc.). con compuestos respectivos que contengan la fracción molecular hidroximetilénica. Otros derivados
15. de acuerdo con la definición de "Z" pueden obtenerse por métodos ya conocidos por los expertos en la materia.

Las cetonas bicíclicas de la fórmula IX pueden ser convertidas en los compuestos ácidos de la fórmula

20.



IX

25.

en que R₄, Z y m tienen la misma definición que antes,

por reacción con una base suficientemente fuerte para dar el respectivo anión del compuesto bicíclico pasando por la formación de enolato conjugado. Ejemplos de las bases apro-

372174



- piadas para esta reacción son las amidas de metal alcalino, como la amida sódica y similares; los alcóxidos de metal alcalino, como el metóxido lítico y similares; y los hidruros de metal alcalino, como el hidruro sódico. Por lo general, se prefiere realizar esta reacción a la temperatura ambiente, aunque pueden utilizarse temperaturas desde unos -40°C hasta el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La reacción se lleva a cabo convenientemente en amoníaco líquido o en presencia de un disolvente orgánico inerte para los reactivos, como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, hidrocarburos (por ejemplo, benceno y tolueno) y éteres (por ejemplo, éter dietílico y tetrahidrofurano). Un disolvente preferido para esta reacción es el sulfóxido de dimetilo. Este producto de reacción bicíclico intermedio, en forma de enolato, puede ser aislado por técnicas convencionales, como, por ejemplo, separando el disolvente por destilación en vacío.

- El anion que así se obtiene como residuo puede ser carboxilato por reacción con exceso de anhídrido carbónico, para formar el ácido 4-indan-carboxílico de la fórmula X. La carboxilación puede efectuarse apropiadamente empleando anhídrido carbónico sólido, en forma de hielo seco, o haciendo pasar al medio de reacción anhídrido carbónico gaseoso. Ejemplos de los disolventes deseables para esta reacción son los que se han reseñado antes para preparar el anion, con excepción del amoníaco líquido, que es básico, y del sulfóxido de dimetilo, que tiende a suscitar la descarboxilación. En los casos de emplearse amoníaco líquido o sulfóxido de dimetilo para preparar el anion, se los debe reemplazar por un disolvente inerte cuando se realice

372174



la reacción de carbonación. Las temperaturas de reacción apropiadas son del orden de -60°C a unos 40°C . Lo más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo inicialmente en el punto inferior de este intervalo, por un período de unas 6 horas, y luego se deja que la mezcla reaccional se caliente hasta más o menos la temperatura ambiente, durante 4 horas, seguido por un período complementario de reposo a la temperatura ambiente por 12 horas. La separación del producto de reacción deseado aparte del medio reaccional puede efectuarse por extracción. Esta se lleva a cabo apropiadamente en un disolvente hidrocarburo, en presencia de una base diluida (como el hidróxido sódico o el carbonato lítico) para formar la respectiva sal hidrosoluble del ácido. La extracción con base se emplea para separar del material de partida el producto deseado. Se aparta la capa acuosa, se la acidifica cuidadosamente a pH entre 2,5 y 4,5 con ácido mineral diluido y luego se obtiene, por técnicas convencionales, el producto deseado. Aunque la reacción puede efectuarse apropiadamente a la presión atmosférica, es posible lograr rendimientos mayores realizando la reacción con presiones más altas, por ejemplo del orden de 450 a 550, psi. Los compuestos ácidos de la fórmula X pueden ser esterificados para formar los compuestos de éster de la fórmula V. La esterificación puede efectuarse por tratamiento de los ácidos de la fórmula X con una solución etérea de un diazoalcano (como el diazometano), por medios conocidos.

Los compuestos de la fórmula VII pueden obtenerse de los compuestos de la fórmula X por un procedimiento de hidrogenación semejante al que se ha descrito para hidrogenar los ésteres de la fórmula V con objeto de formar los

372174



ésteres de la fórmula VI.

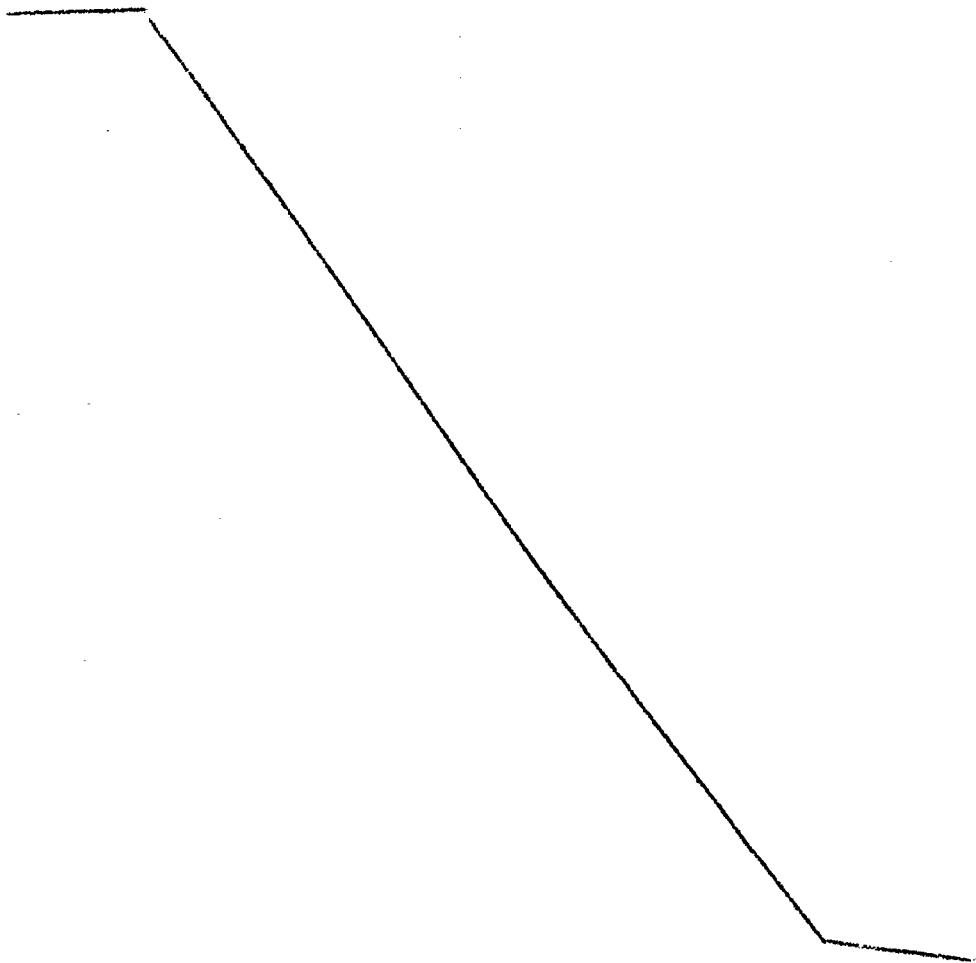
- Los antípodos ópticos de los compuestos preparados por los procedimientos de este invento pueden obtenerse, ya sea por resolución del respectivo producto final racémico, ya sea por resolución del material de partida racémico o, si se somete directamente a los métodos de este invento material de partida racémico, resolución de cualquier racemato intermediario. Este invento proporciona una síntesis fácil para productos finales ópticamente activos, como resultados del hecho de que durante la síntesis se conserva la especificidad óptica a causa de la estereoselectividad de las conversiones operativas individuales ejemplificadas en las reacciones mencionadas antes. La resolución puede efectuarse por medios resolutivos convencionales, ya de si conocidos. Por ejemplo, los racematos de los compuestos en los que la fracción molecular representada por el símbolo "Z" es hidroxi-metileno o un grupo convertible en hidroximetileno tal como carbonilo (convertible por reducción a hidroxi-metileno), o un éter o éster de hidroxi-metileno (convertible por hidrólisis a hidroxi-metileno), pueden resolverse haciendo reaccionar el compuesto que contiene la fracción molecular hidroxi-metilénica con un ácido bibásico, por ejemplo con un ácido bibásico alcanoico inferior (como el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido adípico, etc.) o un ácido bibásico aromático (como el ácido ftálico), haciendo reaccionar el semiéster ácido así formado con una base ópticamente activa (como brucina, efedrina o quinina) y separando los productos diastereoisoméricos resultantes. En alternativa, puede esterificarse la fracción molecular hidroxi-metilénica con un ácido ópticamente
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

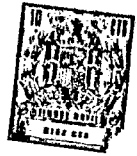
372174.



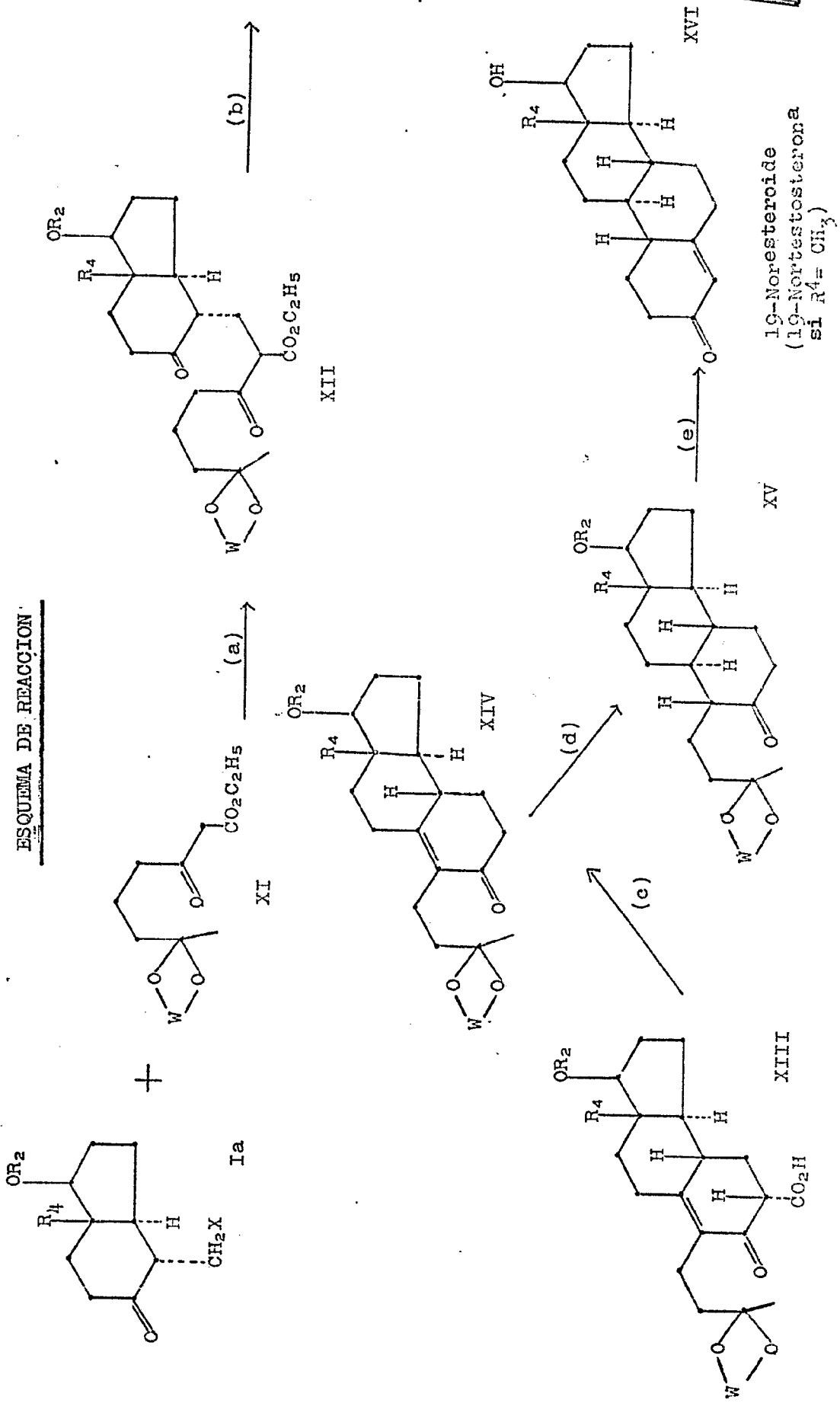
te activo (como el ácido canfosulfónico) y separarse los ésteres diastereoisoméricos resultantes. Los antípodas ópticos pueden regenerarse, por medios convencionales, a partir de las sales y los ésteres diastereoisoméricos separados.

5. Los compuestos de este invento son útiles como intermediarios en la síntesis total de esteroides de utilidad farmacológica, por ejemplo 19-norsteroides. El esquema de reacción que sigue ilustra la ulterior conversión de un compuesto de la fórmula I para formar 19-norsteroides
10. (por ejemplo, 19-nortestosterona). En este esquema de reacción, R_2 , R_4 y X tienen el mismo significado que antes, mientras que W es el resto de la fracción molecular cetálica (por ejemplo, un radical alquilénico).





ESQUEMA DE REACCION





En la adición de Michael, etapa (a) del procedimiento del esquema de reacción, los precursores de los anillos esteroideos A y B se crean en una sola reacción de anulación. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base suficientemente fuerte para formar el anion del beta-ceto-éster. Ejemplos de bases son los alcóxidos inferiores de metal alcalino, como el metóxido sódico, el etóxido sódico, el metóxido potásico, el butóxido potásico terciario, etc.: los hidróxidos de metal alcalino, como el hidróxido sódico, etc., los hidruros de metal alcalino, como el hidruro sódico, el hidruro lítico, etc.; las amidas de metal alcalino, como la amida lítica, la amida sódica, etc.; y el metil-sulfinil-carbanion (es decir, el anion del sulfóxido de dimetilo). Se prefieren particularmente los alcóxidos inferiores de metal alcalino. La reacción puede efectuarse en el intervalo de temperatura desde unos -5°C hasta unos 100°C. No obstante, es particularmente ventajoso realizar la reacción dentro de un intervalo de temperatura desde 0°C hasta 25°C. Además, la reacción se efectúa convenientemente en ausencia de oxígeno, por ejemplo en atmósfera de gas inerte (como nitrógeno o argon). Conviene realizar la reacción en presencia de un disolvente orgánico inerte para los reactivos así como para los intermediarios de la fórmula XII. Disolventes de esta índole son, por ejemplo, la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo y los hidrocarburos aromáticos (como benceno, tolueno y xileno). Otros disolventes idóneos incluyen los éteres (como el éter dietílico, el tetrahidrofurano, etc.) y los alcoholes inferiores (como el metanol, el etanol, etc.). La concentración de los reactivos no es crítica, pero se prefiere uti-

372174



- lizar una relación molar de 1:1 para los reactivos de las fórmulas Ia y XI. La cadena lateral del intermediario de reacción XII asume la configuración ecuatorial termodinámica favorable en las condiciones equilibradores de la reacción.
5. La orientación alfa de la cadena lateral es extremadamente importante para construir el anillo B con la estereoquímica apropiada. En esta fase no ocurre ningún cierre de anillo, a causa de la enolización preferida del grupo cetó hacia la función de éster. A continuación de la adición
10. de Michael del beta-ceto-éster de la fórmula XI a la trans-indanona bicíclica de la fórmula Ia, el compuesto de la fórmula XII así obtenido se saponifica para quitar el grupo de éster y se cicliza de acuerdo con la etapa (b) del procedimiento del esquema de reacción. La ciclización debe efectuarse en condiciones de reacción que no escindan el grupo
15. cetálico cíclico protector. Ejemplos de reactivos de ciclización básicos son, por ejemplo, una solución acuosa diluida de hidróxidos de metal alcalino o de hidróxidos de metal alcalinotérreo, (como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido lítico, hidróxido cálcico, etc.) . La ciclización se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en hidrocarburos (como benceno o tolueno) y éteres (como el tetrahidrofurano). La ciclización puede realizarse a la temperatura ambiente o por encima de la temperatura
20. ambiente; pero por conveniencia es preferible efectuar la reacción más o menos a la temperatura ambiente. El grupo de éster del intermediario bicíclico de la fórmula XII puede eliminarse por saponificación del éster de acuerdo con la etapa (b) del esquema de reacción, para formar el respectivo
25. ácido de la fórmula XIII (después de acidificación), y des-
- 30.



carboxilación a los compuestos de la fórmula XIV, por ejemplo en tolueno en reflujo y en atmósfera inerte (como, por ejemplo, nitrógeno), de acuerdo con la etapa (c) del esquema de reacción.

5. La hidrogenación del enlace doble de esta⁹⁽¹⁰⁾ de los compuestos de la fórmula XIV para formar los compuestos de la fórmula XV puede efectuarse de acuerdo con la etapa (d) del esquema de reacción, en un disolvente alcohólico inferior (como, por ejemplo, alcohol etílico) y en presencia de una base (de preferencia, trietilamina). La 19-nortestosterona puede obtenerse de los compuestos de la fórmula XV por hidrólisis y ciclización por reflujo en un ácido mineral (como el ácido clorhídrico o el sulfúrico) en un disolvente alcohólico inferior (como el metanol), de acuerdo con la etapa (e) del esquema de reacción.
- 10.
- 15.

- Cabe señalar que las etapas de procedimiento ejemplificadas en el esquema de reacción pueden utilizarse para preparar norgestrel. Esto puede realizarse preparando los análogos $7\alpha\beta$ -etílico de la fórmula Ia empleando las etapas de reacción (a), (b), (c), (d) y (e) del esquema de reacción, seguido por oxidación utilizando, por ejemplo, reactivo de Jones y etinilación, de acuerdo con procedimientos conocidos. Se apreciará además que empleando el enantiómero $7\alpha\beta$ -etílico ópticamente activo de la fórmula Ia del esquema de reacción puede prepararse norgestrel ópticamente activo.
- 20.
- 25.

- Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. Los espectros infrarrojo, ultravioleta y de resonancia magnética nuclear fueron, cuando se tomaron, consistentes con las estructuras afir-
- 30.

372174



mas. Los espectros infrarrojos, cuando se indican, se tomaron en cloroformo. Los espectros ultravioleta, cuando se indican, se tomaron en alcohol etílico.

EJEMPLO 1

5. Se disolvieron en 92 cc de alcohol etílico absoluto 1,84 g de beta-ceto-ácido insaturado, ácido 1beta-tercibutoxi-5,6,7,7a-tetrahidro-7a β -metil-5-oxo-4-indan-carbocíclico, y se hidrogenó la solución en presión de 184 mg de catalizador de sulfato bario paladiado al 10%, a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. La cantidad teórica de hidrógeno se consumió en 20 minutos. Se filtró la solución y la evaporó en vacío, con lo que se obtuvo ácido 1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4-indan-carboxílico, de punto de fusión 114-114,5 $^{\circ}$ C (en éter).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2

- Se disolvieron en 1,0 cc de éter 50 mg de ácido 1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4-indan-carboxílico, se enfrió la solución hasta 0 $^{\circ}$ C y se añadieron a gotas y agitando 1,05 cc de una solución de diazometano en éter (0,19 milimoles/cc). Después de 15 minutos de agitación, se evaporó la solución hasta sequedad, lo que dió el beta-ceto-éster ester metílico de ácido 1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4alfa-indan-carboxílico, de punto de fusión 112,5 $^{\circ}$ -113,5 $^{\circ}$ C. La recristalización en éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60 $^{\circ}$ C) dió ester metílico de ácido 1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4alfa-indan-carboxílico analíticamente puro, de punto de fusión 113,0-113,5 $^{\circ}$ C.
- 20.
- 25.
- 30.

372174



EJEMPLO 3

5. Se disolvieron en una mezcla de 1,25 cc de metanol y 0,55 cc de ortogormiato de trimetilo 41 mg del beta-ceto-éster éster metílico de ácido 1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4alfa-indan-carboxílico. Se enfrió la solución hasta 0°C con un baño de hielo y, agitando y bajo nitrógeno, se añadieron 0,26 cc de ácido sulfúrico 2-n. Después de 5 minutos a 0°C, se dejó reposar la mezcla a 20°C por 16 horas, se la enfrió con un baño de hielo y se la neutralizó con metóxido sódico 1-n y metanol. Luego se evaporó el disolvente en vacío y se extrajo el residuo con éter. Se lavó el extracto con bicarbonato sódico acuoso y con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó en vacío, lo que
10. dió éster metílico de ácido 1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-5,5-dimetoxi-7a β -metil-4alfa-indancarboxílico, en forma de un aceite; ν_{\max} : 1728^{cm-1} en el espectro infrarrojo.
- 15.

EJEMPLO 4

20. Se disolvieron en 0,25 cc de piridina seca 17,4 mg del beta-ceto-alcohol 1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4alfa-indan-metanol y se enfrió la solución hasta 0°C. Agitando, se añadieron 8,0 mg de cloruro de metan-sulfonilo a 0,56 cc de piridina seca. Luego se dejó la mezcla reaccional en reposo a 20°C por 1.1/2
25. horas, se evaporó hasta sequedad en vacío y se disolvió el residuo en cloroformo. A continuación se lavó la solución con agua y con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó en vacío, lo que dió metansulfonato de 1 β -tercibutoxi-3a α ,4 β ,5,6,7,
- 30.

372174



7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4alfa-indan-metanol, en forma de un aceite; ν_{\max} : 1705, 1353 y 1175 cm^{-1} en el espectro infrarrojo.

EJEMPLO 5

5. En un matraz de fondo redondo y provisto de condensador y tubo secador de CaCl_2 se disolvió en 1,0 cc de cloruro de tionilo un total de 28,8 mg de ácido 1 β -terci-butoxi-3a α , 4 β , 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4--indan-carboxílico racémico. Se trató la solución con un baño de aceite a 60-65°C hasta que cesó el desprendimiento de gas. Después de 10 minutos más a esta temperatura (tiempo total de reacción, 30 minutos), se enfrió el matraz hasta la temperatura ambiente y se evaporó la solución en vacío, hasta sequedad. Se trató el residuo una vez con benceno y una vez con tetracloruro de carbono, en vacío, y se obtuvieron 28,6 mg de cloruro de 1 β -terci-butoxi-3a α , 4 β , 5, 6, 7, 7a-hexahidro-7a β -metil-5-oxo-4-indan-carbonílico racémico, en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se caracterizó por espectroscopia infrarroja; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} = 1795$ (COCl -carbonilo) y 1720 cm^{-1} (ceto-carbonilo).
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 6

- Se disolvió en 3,0 cc de tetrahidrofurano anhidro, bajo nitrógeno, un total de 28,6 mg del cloruro de beta-cetoácido preparado en el Ejemplo 10. Se enfrió la solución hasta -70°C y se le añadió en el curso de una hora, agitando y bajo nitrógeno, una solución de 26,78 mg de hidruro tributoxílico terciario de litio-aluminio en 3,15 cc de tetrahidrofurano anhidro. Luego se apartó el baño refrigerador y se dejó reposar la mezcla reaccional a 20°C por 16 horas. A continuación se la enfrió con un baño de hielo, se le aña-
- 25.
- 30.

372174



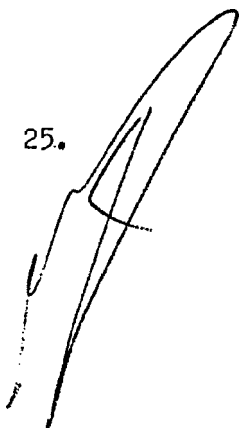
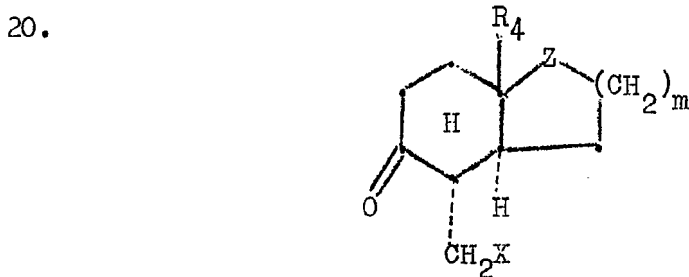
dieron unos trozos de hielo y se la agitó mientras volvía a la temperatura ambiente. Se evaporó la solución hasta sequedad en vacío, se disolvió el residuo en cloroformo, se añadió un poco de $MgSO_4$, se filtró y se evaporó en vacío.

5. El residuo se trató una vez con benceno, una vez con cloroformo y una vez con éter y se evaporó en vacío, lo que dió 29,8 mg de un aceite amarillo, 1 β -tercibutoxi-3a α , 4 β , 5, 6, 7, 7a-hexahidro-4-formil-7a β -metil-5-oxo-indano racémico, el cual se caracterizó por espectroscopia infrarroja y ultravioleta; $\nu_{CHCl_3}^{max} = 1730-1735$ (grupo aldehídico) y 1710 cm^{-1} (grupo ceto); $\lambda_{MeOH}^{max} = 270$ milimicras ($\epsilon = 648$). El compuesto da una prueba de Fehling intensamente positiva.

N O T A

15. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 765.023 del 4 de Octubre de 1968.

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indano que corresponden a la fórmula



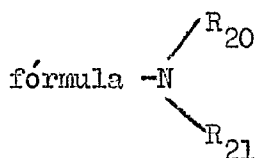
25.

en la que R_4 es hidrógeno o alquilo inferior; Z es carbonilo, alquilendioxilo inferior-metileno o $CH(OR_2)$; R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, alcóxilo inferior-alquilo inferior, fenil-alquilo inferior, tetrahidropiraniilo, alcanóilo inferior,

372174



- benzoilo, nitrobenzoilo, carboxi-alcanoilo inferior, carboxi-benzoilo, trifluoroacetilo o canfosulfonilo; m es un número entero por valor de 1 o 2; y X es alquilo inferior-arilsulfoniloxilo, alquilo inferior-sulfiniloxilo, aril-sulfoniloxilo, alquilo inferior-sulfiniloxilo, halógeno o un radical aciloxílico derivado de ácido carboxílico orgánico con 1 a 7 átomos de carbono o de un ácido carboxílico arílico o cicloalquílico; o un radical de la
- 5.
- 10.

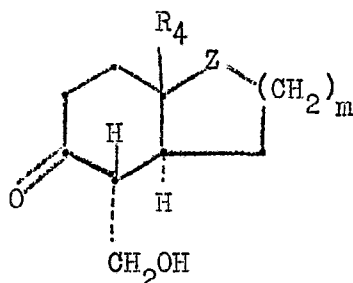


donde R_{20} y R_{21} se toman inde-

- pendientemente del grupo constituido por alquilo inferior, arilo e hidrógeno y, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura de anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros,
- 15.

sus enantiómeros ópticos y los racematos respectivos, caracterizado por:

20. a) esterificarse un enantiómero o un racemato de la fórmula



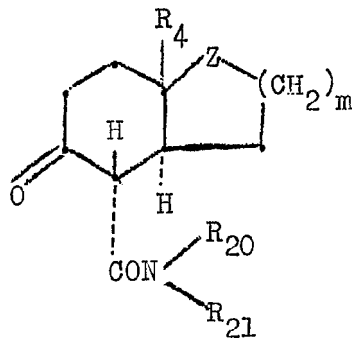
II

25. en la que R_4 , Z y m tienen el mismo significado que antes, con un ácido sulfonílico, sulfinílico (de preferencia a tem



- peraturas de -10° a $+10^{\circ}\text{C}$ y en presencia de una base) o carboxílico respectivo (a temperatura de reflujo de la masa reaccionante, en presencia de un ácido mineral), para formar un compuesto de la fórmula I en que X es alcanilo inferior-sulfoniloxilo, alquilo inferior-sulfoniloxilo, aril-sulfoniloxilo, alquilo inferior-sulfiniloxilo o aciloxilo;
5. o bien
- b) hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula II anterior con un haluro de hidrógeno, un haluro de fósforo o cloruro de tionilo, para formar un compuesto de la fórmula I en que X es halógeno;
10. o bien
- c) reducirse la agrupación amídica de un enantiómero óptico o un racemato de la fórmula

15.



(III)

donde Z, R_4 , R_{20} , R_{21} y m tienen el mismo significado que antes,

20.

mediante reductores tales como diborano o hidruro de litio-aluminio, en disolvente etéreo, con protección intermedia del grupo 5-oxo en la indanona, para formar un compuesto de la fórmula I en que X es un grupo $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow R_{20} \\ \searrow R_{21} \end{matrix}$ por

25.

reacción con un compuesto que contenga un grupo alquilendio-xilo inferior o un grupo cetal abierto, como un derivado me-

372174

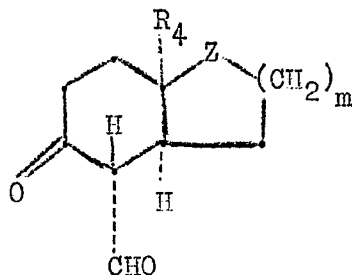


toxílico,

o bien

d) condensarse selectivamente un enantiómero óptico o un racemato de la fórmula

5.



(IV)

donde R_4 , Z y m tienen el mismo significado que
que antes,

10.

con una amina primaria de la fórmula H_2NR_{20} , para formar una base de Schiff, y reducirse dicha base de Schiff, para formar un compuesto de la fórmula I en el que X es un grupo $-NHR_{20}$ (donde R_{20} tiene el mismo significado que se ha expuesto antes).

15.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por esterificarse un compuesto de la fórmula II con ácido p-toluensulfónico.

20.

3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por esterificarse un compuesto de la fórmula I con un ácido alquilo inferior-sulfónico.

4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que dicho ácido alquilo inferior-sulfónico es el ácido metansulfónico.

25.

5. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que m es 1.

6. Un procedimiento como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que Z es $CH(OR_2)$

372174



y R_2 es alquilo inferior.

7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, caracterizado en que R_2 es butilo terciario.

8. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de indano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 de Octubre de 1.969

p.a.

JAMIE ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO