

25 

RAN 4104/77-021

400148

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C  
CLASE C07  
SUBCLASE C

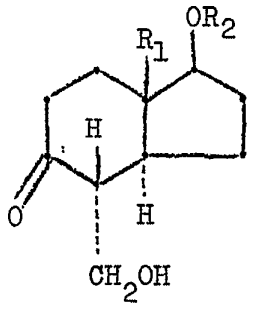
por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE INDANO"  
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.  
residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados del indano, que corresponden a la fórmula

5.



I

10.

en donde  $R_1$  y  $R_2$  representan individualmente a los alquilos inferiores, sus enantiómeros ópticos y los racematos correspondientes.

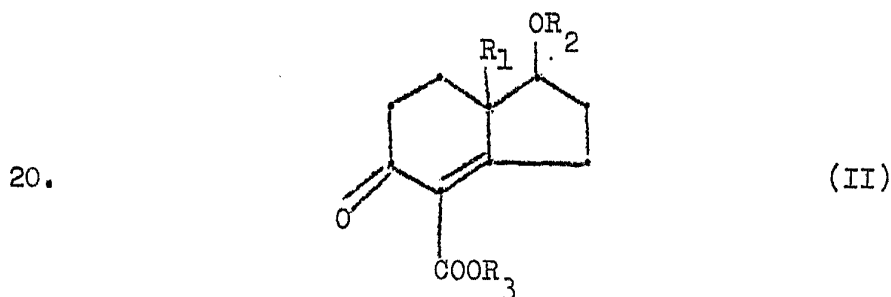
En las diversas fórmulas que se representan, varios de los sustituyentes en los compuestos cíclicos se en-



5. encuentran unidos al núcleo cíclico mediante uno de dos símbolos, una línea llena (—) que indica un sustituyente que se encuentra en la orientación beta (es decir, sobre el plano del papel), o bien una línea punteada (-----) que indica un sustituyente que se encuentra en la orientación alfa (bajo del plano del papel).

10. En la forma en que se utiliza en este caso, el término "alquilo inferior" abarca tanto las mitades de hidrocarburos de cadenas ramificadas como las laterales, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, t-butilo y otros semejantes que contengan de 1 a 7 átomos de carbono en la cadena. Los compuestos de preferencia son aquellos derivados en donde R representa a un metilo, etilo y propilo, y R<sub>2</sub> representa al t-butilo.

15. De acuerdo con la presente invención, los compuestos correspondientes a la fórmula II se preparan mediante la reducción de los compuestos de la fórmula

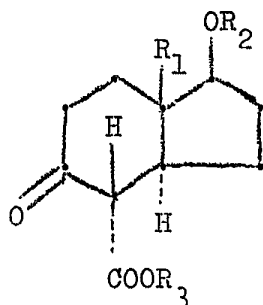


25. en donde R<sub>3</sub> representa a un alquilo inferior, un cicloalquilo inferior o un arilo,

y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado antes mencionado, en presencia de un catalizador de un metal precioso en un disolvente orgánico inerte, para formar un compuesto que corresponde a la fórmula siguiente

400148

25 FEB. 1972



(III)

5. en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado que se especificó antes, protegiendo al grupo 5-oxo en la indanona de la fórmula III, reduciendo el grupo éster al grupo hidroximetileno y eliminando el grupo protector.
10. La hidrogenación de un compuesto correspondiente a la anterior fórmula II, se lleva a cabo en presencia de un catalizador de un metal precioso, por ejemplo, paladio, rodio, iridio, platino o algún otro semejante. El catalizador de paladio tiene una preferencia especial. El catalizador del metal noble puede utilizarse con o sin un vehículo y, si se utiliza algún vehículo, existe una variedad de estos que son convencionales. Se prefiere utilizar el paladio sobre sulfato de bario o de calcio. De una preferencia muy especial es el  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  al 10 por ciento. La relación del catalizador al sustrato no es crítica y puede variarse.
15. Sin embargo, se ha encontrado que es muy conveniente utilizar una relación de pesos de catalizador a sustrato de 1 : 1 aproximadamente. La hidrogenación se lleva a cabo en una forma satisfactoria en presencia de un disolvente orgánico inerte para el compuesto específico de la fórmula II que se está hidrogenando, por ejemplo, un alcohol inferior tal como el metanol, el isopropanol o el octanol, cetonas, por ejemplo, las alquilcetonas inferiores como la aceto-
- 20.
- 25.

- na o la metiletilcetona; los ésteres alquílicos inferiores de los ácidos alcanóicos inferiores tales como el acetato de etilo; los éteres alquílicos inferiores tales como el éter dietílico o el tetrahidrofurano; los hidrocarburos aromáticos tales como el tolueno o el benceno además de otros semejantes. Se tiene una preferencia especial para llevar a cabo la hidrogenación utilizando un alcohol inferior como disolvente y, también de preferencia, se lleva a cabo en condiciones de no acidez. La hidrogenación se realiza en forma muy conveniente en condiciones de neutralidad. Puede efectuarse a la presión atmosférica o bien a una presión superior o inferior a la atmosférica, por ejemplo, a presiones tan altas como de 50 atmósferas aproximadamente. También puede verificarse la hidrogenación a la temperatura ambiente o bien a temperaturas superiores o inferiores a la ambiente. Por razones de conveniencia, seprefiere llevar a cabo la hidrogenación a la temperatura ambiente. La hidrogenación se efectúa utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, la hidrogenación deberá detenerse después de adicionarse o combinarse el equivalente de hidrógeno, o bien, si la absorción del hidrógeno cesa antes de adicionarse o combinarse un equivalente de hidrógeno, será muy conveniente en tal caso agregar más catalizador y proseguir con la hidrogenación.
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- La protección del grupo 5-oxo en la indanona puede efectuarse mediante la conversión del grupo oxo libre en un cetal cíclico, por ejemplo, un sistema de anillo dioxolano por medio de una reacción con un compuesto adecuado que contenga un alquilendioxi inferior, por ejemplo, el etilenglicol, o bien, a un cetal abierto, por ejemplo con ortoformia-

- 5 -  
400148



5. tos alquílicos inferiores triples. El derivado dimetoxi es un grupo protector de preferencia, que puede obtenerse convenientemente por medio de la eterificación con ortoformiato de trimetilo. El 4-alfa-éster así protegido puede entonces reducirse empleando por ejemplo, un agente reductor adecuado tal como el hidruro de diisobutil-aluminio y después hidrolizando para obtener el compuesto 4-hidroxi-metilénico que corresponde a la anterior fórmula I.

10. Los antípodas ópticos de compuestos preparadas mediante los procedimientos a que se refiere la presente invención, pueden obtenerse ya sea por la separación del correspondiente producto racémico final, o bien, por la separación del material racémico inicial, o, si el material racémico inicial, o, si el material racémico inicial se somete  
15. directamente a los métodos de la presente invención, por la separación de cualquier de los racematos intermedios. Por medio de esta invención se presenta un método sencillo para la síntesis de los productos finales ópticamente activos como resultado del hecho de que sus cualidades ópticas se  
20. conservan durante el curso de la síntesis como resultado de la selectividad espacial de las conversiones por procedimientos individuales cuyos ejemplos se citaron en los esquemas de reacciones anteriores. Las separaciones pueden llevarse a cabo por medio de métodos de separación convencionales  
25. conocidos de por sí.

Los compuestos a que se refiere la presente invención son muy útiles como productos intermedios en la síntesis total de los esteroides que presentan propiedades farmacológicas de gran valor, por ejemplo, los 19-noresteroides. (véase muestra solicitud también pendiente Nº.



400148

114,346).

Ejemplo

a) La preparación del material inicial

5. Se agregaron 45 ml de dimetilsulfóxido (sulfóxido de dimetilo) destilados en hidruro de calcio a una dispersión al 53% de 1,03 g de hidruro de sodio en aceite mineral que se lavó previamente con éter anhidro y secado en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20° C, y se agregó de inmediato una solución de 5.0 g de lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-indano en 45 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla reaccionante se agitó hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno, o sea unas cuatro horas después aproximadamente. Después se destiló el sulfóxido de dimetilo a un gran vacío utilizando un baño que se mantuvo a 75° C. El residuo (anión conjugado de lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-indano) se disolvió en 90 ml de éter anhidro y se agregó tan rápidamente como fué posible (aproximadamente en unos minutos) a un matraz de un litro de capacidad conteniendo una pasta espesa formada por bióxido de carbono sólido anhidro en 255 ml de éter anhidro. La mezcla reaccionante se agitó durante 6 horas en un baño de enfriamiento de hielo seco-metanol y se dejó reposar a 20° C durante 16 horas. Después se agregaron 200 ml de agua conteniendo 50 ml de hidróxido de sodio 0.1 N. a la solución en éter y se agitó todo en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. Las capas de éter y agua se separaron, y la capa de éter se lavó dos veces con agua. Las fracciones acuosas combinadas fueron extraídas con éter. Los extractos en éter combinados se pusieron a secar sobre sulfato de sodio y se evapo-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- 7 -  
400148



- raron el vacío, formándose el material inicial lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-indano. La solución acuosa se filtró y se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico 2 N hasta lograr un valor de 2.5 para el pH a una temperatura aproximada de 0° C. La mezcla fue extraída dos veces con benceno y después con éter, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtener un producto sólido y anhidro denominado ácido beta-ceto, o lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indan-carbocíclico, con un punto de fusión de 153-160° C. Mediante la trituración con éter se obtuvo el ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-oxo-4-indan-carbocíclico, con un punto de fusión de 156° C. Se obtuvo una muestra pura analíticamente del ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico, por recristalización en acetona, con un punto de fusión de 159.5° C.

- Se formó una suspensión con 134 mg del ácido beta-ceto, ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico en 5 ml de éter. La suspensión se enfrió a 0° C y se agregaron gota a gota 7.6 ml de una solución de diazometano en éter (0.076 moles/m), agitando mientras tanto. Aproximadamente 10 minutos después de estar agitando, la solución se evaporó al vacío para obtener el éster metílico, o sea el éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico, con un punto de fusión de 73-76° C. La recristalización en éter de petróleo (con un punto de ebullición de 30 - 60° C) dió como resultado la ob-



tención del éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico, con un grado de pureza analítico, y con un punto de fusión de 76.5-77°C.

5. b) El procedimiento

Se disolvieron 54.4 mg del éster beta-ceto, o sea del éster etílico del ácido lbeta-butoxi terciario-5,6,7,7a-tetrahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-indan-carboxílico en 2.7 ml de alcohol etílico absoluto y se hidrogenaron en presencia de 18.2 mg de catalizador de paladio sobre sulfato de bario al 10 por ciento a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente. La adición o combinación de hidrógeno cesó después de 15 minutos. La solución se filtró y se evaporó al vacío para obtener el éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa,4beta,5,6,7,7a-hexahidro-7a-beta-metil-5-oxo-4-alfa-indan-carboxílico sin purificar, con un punto de fusión de 113-113.5°C.

Se disolvieron 41 mg del éster beta-ceto, o sea del éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa,4beta,5,6,7,7a-hidroxi-7a-beta-metil-5-oxo-4-alfa-indan-carboxílico en una mezcla de 1.25 ml de metanol y 0.55 ml de ortoformiato de trimetilo. La solución se enfrió en un baño de hielo a 0°C y se agregaron 0.26 ml de ácido metilsulfúrico 2 N en atmósfera de nitrógeno y agitando mientras tanto. Después de 5 minutos a 0°C, se dejó reposar la mezcla a 20°C durante 16 horas. Se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con metanol y metóxido de sodio 1 N: El disolvente se evaporó al vacío y se extrajo el residuo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y con una solución saturada

400148



5. de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtener el éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa,4-beta, 5,6,7,7a-hexahidro-5,5-dimetoxi-7a-beta-metil-4-alfa-indan-carboxílico, un aceite  $\lambda$  max  $1728^{-1}$  en el espectro infrarrojo.

10. Se disolvieron 160 mg del éster cetálico, o sea, del éster metílico del ácido lbeta-butoxi terciario-3a-alfa,4-beta,5,6,7,7a, hexahidro-5,5-dimetoxi-7a-beta-metil-4-alfa-indan-carboxílico en 3.5 ml de tolueno anhidro. La solución se enfrió a  $0^{\circ}$  y se agregaron 4.5 ml de una solución al 20 por ciento de hidruro de diisobutil-aluminio en tolueno durante un período de 5 minutos, en atmósfera de nitrógeno y agitando mientras tanto. Después de otros 30 minutos a  $0^{\circ}$ , la mezcla se dejó reposar a  $20^{\circ}$  C durante 16 horas. Después se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 3.0 ml de metanol cuidadosamente y agitando mientras tanto. Después de permanecer 10 minutos a  $0^{\circ}$  C, se agitó a  $20^{\circ}$  C durante una hora. El precipitado cristalino se  
15. filtró a través de una capa de "Celite" y se lavó y se extrajo por completo con acetato de etilo. El filtrado se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtener el lbeta-butoxi terciario-3a-alfa,4-beta,5,6,7,7a-hexahidro-5,5-dimetoxi-7a-beta-metil-4-alfa-indanometanol, un aceite;  $\lambda$  máx  $3575\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo.  
20. 25.

30. Se disolvieron 31.6 mg del alcohol cetálico lbeta-butoxi terciario-3-alfa,4beta,5,6,7,7a-hexahidro-5,5-dimetoxi-7a-beta-metil-4-alfa-indanometanol en 1.8 ml de acetona.



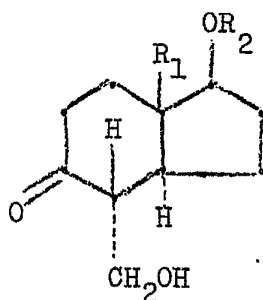
La solución se enfrió a 5º C. y se agregaron mientras se agitaba, 0,2 ml de agua destilada y 0.03 ml de ácido clorhídrico 2 N. Después de 20 minutos la mezcla reaccionante se neutralizó con 0.65 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La acetona se evaporó al vacío y el residuo se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se puso a secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para obtenerse el 1beta-butoxi terciario-3a-alfa,4-beta,5,6,7,7a-hexahidro-7a-betametil-5-oxo-4-alfa-indanometanol, un aceite;

10.  $\lambda$  max 3580 y 1695  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo.

REIVINDICACIONES  
 =====

15. Descrito en objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española nº 372.174 del 3 de Octubre de 1969 con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 765.023 del 4.10.68

20. 1. Procedimiento para preparar nuevos derivados de indano de la fórmula general



(I)

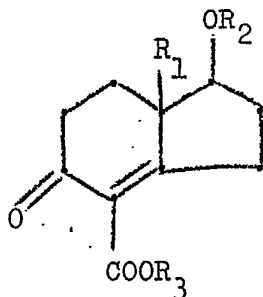
25. en donde  $R_1$  y  $R_2$  representan individualmente a un alquilo inferior, sus enantiómeros ópticos y los racematos correspondientes, que se caracteriza por el hecho de que un

*mlc*

- 11 -  
400148



compuesto que corresponde a la fórmula



(II)

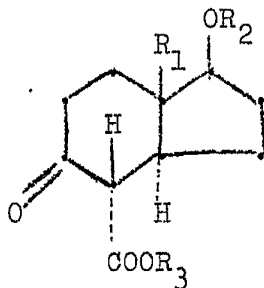
5.

en donde  $R_3$  representa a un alquilo inferior, un cicloalquilo inferior o un arilo, y

$R_1$  y  $R_2$  tienen el mismo significado anterior,

se hidrogena en presencia de un catalizador de un metal precioso en un disolvente orgánico inerte, para formar un compuesto que corresponde a la fórmula

10.



15.

en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado anterior, el grupo 5-oxo en la indanona de la fórmula II queda protegido, el grupo éster se reduce para formar un grupo hidroximetileno, y se elimina el grupo protector.

20.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que  $R_1$  representa un grupo metilo.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que  $R_2$  representa un grupo butilo terciario.

4. Procedimiento para preparar nuevos derivados de indano.

MLC

400148



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 25 FEB. 1972

p.a.

JAIMÉ ISERN

Sender JOSE RODRIGUEZ

m/e