

**INSTITUTO MEXICANO DE  
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL**

Dirección Divisiva de Promoción y  
Servicios de Información Tecnológica

Concesión 56150

Folio PA/I/1951/001480

Documento Interno Bibliografía



<b>EXPEDIENTE</b>	<b>31515</b>
<b>PATENTE:</b>	<b>56150</b>
<b>CLASE</b>	<b>87-1</b>

**TITULO**

**"METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL CICLOPENTANO PERHIDRO  
FENANTRENO "**

**FECHA LEGAL**

**04 DE JUNIO DE 1951**

**FECHA DE PRIORIDAD**

-----

4 Junio 1951.

Comp. 315/5.  
Q 87-1  
Pat. 56150

METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL  
CICLOPENTANO PERHIDRO FENANTRENO .

Inventores: CARL DJERASSI, de nacionalidad norteamericana, JORGE ROSENKRANZ y LUIS MIRAMONTES, ambos de nacionalidad mexicana y todos con residencia en la Ciudad de México, D.F., E.E.UU. Mexicanos, quienes ceden sus derechos totalmente y sin reserva alguna a SYNTEX, S. A.

Propietaria: SYNTEX, S. A., con domicilio en el kilómetro 15-1/2 de la Carretera México-Toluca, D. F.

Este invento se refiere a un nuevo método para obtener en estado puro ciertos derivados del ciclopentano perhidro fenantreno que hasta ahora sólo se habían conocido en estado impuro.

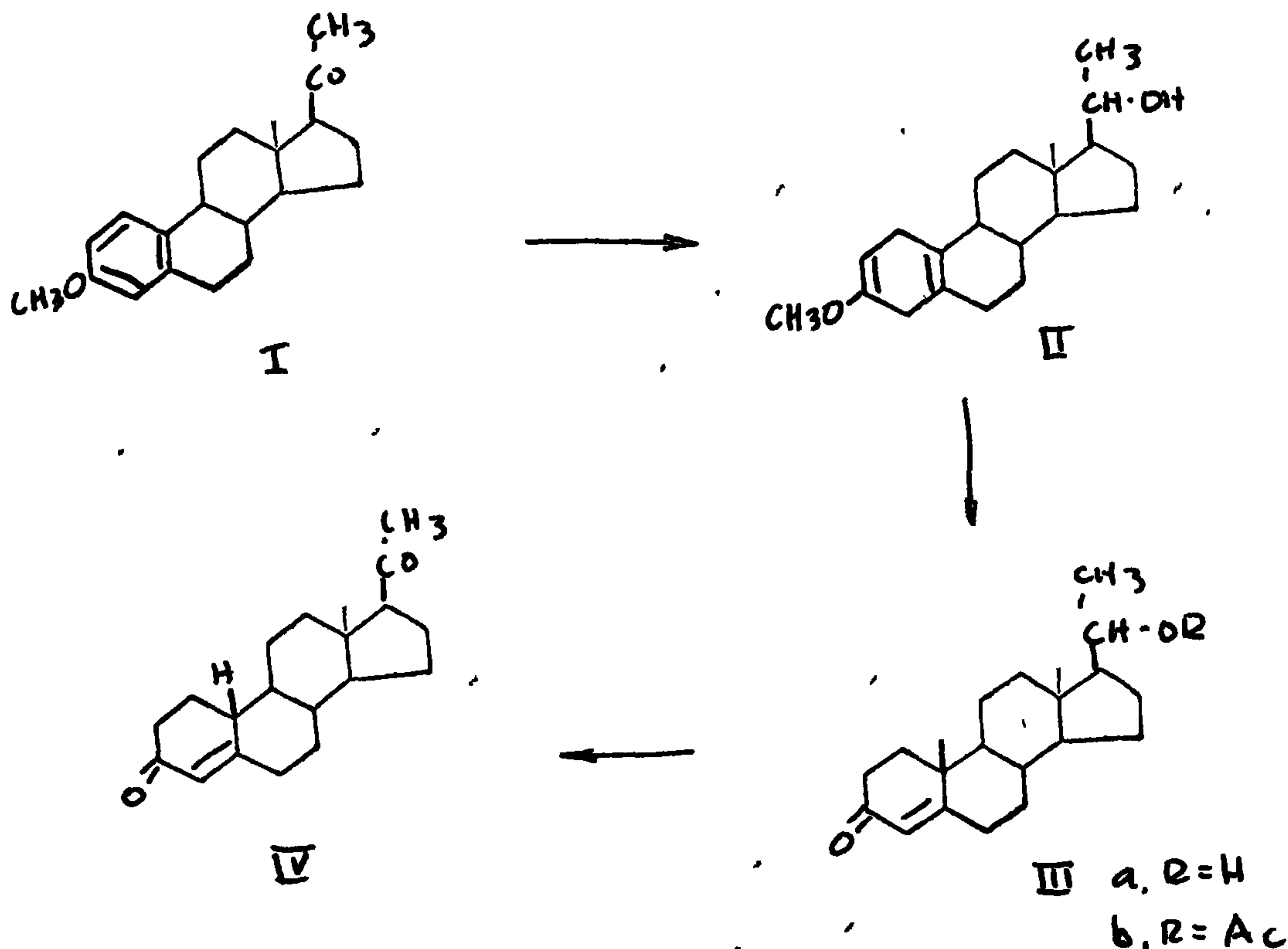
En particular, se describe un método para preparar  $\Delta^4$ -19-norpregnen-3,20-diona (19-norprogesterona), que es un homólogo de la progesterona diferenciándose de ésta por la falta del grupo metilo angular en posición 10 de la molécula. Una 19-norprogesterona ha sido sintetizada con anterioridad por Ehrenstein (partiendo de estrofantidina) (J. Org. Chem., 9, 435 (1944)) y se ha encontrado que es biológicamente tan activa como la progesterona. Ehrenstein describe el compuesto obtenido por él como una resina,  $[\alpha]_D + 89^\circ$  y supone que se trata de una mezcla de isómeros en los que predomina la configuración 14-iso-17-iso (véase Ehrenstein, et al., Chem. Rev. 42, 475 (1948); J. Org. Chem., 16, 355 (segundo párrafo) (1951); Plattner, Heusser y Segre, Helv. Chim. Acta, 31, 249 (1948)).

La 19-norprogesterona obtenida del presente invento es obviamente distinta al compuesto obtenido por Ehrenstein. Como se trata de una preparación puramente sintética, nuestro compuesto posee la configuración natural en C-14 y C-17 igual que la progesterona. La configuración en el carbono No. 10 no está rigurosamente comprobada, pero por consideraciones teóricas aplicadas a la sucesión de reacciones involucradas, existen buenas razones para suponer que se forma la configuración  $\beta$  por ser la más estable. La actividad luteinizante de nuestra 19-norprogesterona es dos veces mayor que la de la progesterona.

Conviene notar que nuestra síntesis de 19-norprogesterona constituye una síntesis total, ya que la materia de partida, a saber, la 3-metoxi-17-acetil-1,3,5(10)-estratriena (I) se obtiene por esterificación de la 3-hidroxi-17-acetil-1,3,5(10)-estratriena (Djerassi, Rosenkranz, Iriarte, Berlin y Romo, J. Am. Chem. Soc., 73, 1523 (1950)) que ha sido preparada (Velluz y Muller, Bull. Soc. Chim. France, 166 (1950)) de estrona, la cual a su vez ha sido sintetizada totalmente (Johnson, Banerjee, Schneider and Gutsche, J. Am. Chem. Soc., 72, 1426 (1950); Anner y Miescher, Helv. Chim. Acta, 31, 2173 (1948)).

Nuestro invento constituye pues, un nuevo método para preparar compuestos de alta potencia biológica y terapéutica. Este invento queda ilustrado por la siguiente sucesión de reacciones:





Los siguientes ejemplos específicos ilustran pero no limitan la invención:

EJEMPLO NO. 1.

$\Delta^{2,5(10)}$ -19-Nor-3-metoxi-20-hidroxipregnadieno (II).

Se disuelven 8 g. de litio metálico (alambre) en 1 litro de amoníaco líquido anhidro en un frasco de Dewar provisto de agitador mecánico y se le deja caer gota a gota durante 15 minutos aproximadamente, una solución de 1 g. de 3-metoxi-17-acetil-1,3,5-estratrieno (I) en 40 ml. de etanol absoluto y 200 ml. de éter etílico anhidro. Enseguida se agregan 30 ml. de etanol absoluto, y por último, cuando ya ha desaparecido la coloración azul, 50 cc. de agua.

El amoníaco se deja evaporar a temperatura ambiente

durante la noche, el residuo se toma en agua y se extrae con una mezcla de éter y acetato de etilo, el extracto se lava hasta neutralidad, se seca y se evapora a sequedad. Se obtienen 0.86 g. de un aceite amarillo pálido. Una muestra cristalizada de acetona, da el éster enol (II) con p.f. 135-138°,  $[\alpha]_D^{20} + 88^\circ$ . No tiene absorción selectiva en ultravioleta y en infrarrojo presenta banda de anhídrido libre.

#### EJEMPLO NO. 2.

Trabajando bajo las condiciones descritas en el Ejemplo # 1, pero utilizando 8 g. de sodio en lugar de litio, se obtienen 0.84 g. de un aceite, que al cristalizarlo de acetona da cristales idénticos a los obtenidos según el Ejemplo # 1.

#### EJEMPLO NO. 3.

$\Delta^4$ -19-Norpregnen-20-ol-3-ona (IIIa). El aceite obtenido según el Ejemplo # 1 (0.86 g.) se refluxa durante 1 hora con 25 ml. de metanol y 15 ml. de ácido clorhídrico 4N. Se vierte en 250 ml. de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae cuatro veces con acetato de etilo; el extracto se lava a neutralidad, se seca y se evapora a sequedad. El residuo (0.77 g.) se pasa por una columna de alúmina eluyendo con benceno - éter (1:1). De esta manera se obtienen 0.65 g. de cristales incoloros con p.f. 160-168°.



$[\alpha]_D^{20} + 44^\circ$  con máximo de absorción en ultravioleta a 240 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.26) cuya pureza es suficiente para la preparación descrita en el Ejemplo # 4. La muestra analítica se obtiene por cristalización de hexano - acetato de etilo; p.f. 174-177°,  $[\alpha]_D^{20} + 42^\circ$ , máximo de absorción en ultravioleta a 240 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.37), bandas en infrarrojo a 3617  $\text{cm.}^{-1}$  (oxhidrilo libre) y 1678  $\text{cm.}^{-1}$  ( $\Delta^4$ -3-cetona).

El acetato (IIIb), obtenido por acetilación por métodos conocidos se cristaliza de acetato de etilo y tiene p.f. 178-179°,  $[\alpha]_D^{20} + 41^\circ$ , máximo de absorción en ultravioleta a 240 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.35), máximos de carbonilo en infrarrojo a 1736  $\text{cm.}^{-1}$  (acetato) y 1674  $\text{cm.}^{-1}$  ( $\Delta^4$ -3-cetona); no presenta la banda característica de oxhidrilo libre.

#### EJEMPLO NO. 4.

##### $\Delta^4$ -19-Norpregnen-3,20-diona (19-Norprogesterona) (IV).

Se disuelven 0.65 g. del producto crudo obtenido en el Ejemplo # 3 (IIIa) en 15 ml. de ácido acético glacial y se le agrega, gota a gota y procurando que la temperatura no se eleve de 20°, una solución de 0.15 g. de trióxido de cromo en 1 ml. de agua y 5 ml. de ácido acético. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 90 minutos, se agrega metanol para descomponer el exceso del oxidante y se evapora la solución a sequedad al vacío (22 mm. Hg). El residuo se extrae con éter, se lava a neutralidad, se seca, se evapora y se cristaliza de metanol. Rendimiento 0.54 g., p.f. 142-145°,  $[\alpha]_D^{20} + 154^\circ$ . La muestra analítica funde a 144-145°.

$[\alpha]_D^{20} + 1478$  máximo de absorción en ultravioleta a 240 m $\mu$  ( $\log \epsilon$  4.26), máximos de carbonilo en infrarrojo a 1706  $\text{cm.}^{-1}$  (20-cetona) y 1674  $\text{cm.}^{-1}$  ( $\Delta^4$ -3-cetona), no presenta banda de oxhidrilo libre.

#### NOVEDAD DE LA INVENCION.

Habiendo descrito nuestro invento consideramos como una novedad y por lo tanto reclamamos de nuestro derecho lo contenido en las siguientes cláusulas:

I. Un nuevo método para la preparación de derivados del 3-alcóxi- $\Delta^{2,5(10)}$ -estradieno a partir de los correspondientes derivados del 3-alcóxi-17-acetil-1,3,5(10)-estratrieno, con o sin dobles ligaduras en las posiciones 6,7; 7,8; 9,11 u 11,22 de la molécula, con o sin grupos oxhidrilo o cetónicos, libres o sustituidos en las posiciones 11, 12, 17 y 21 de la molécula, que se caracteriza por la reducción de estos compuestos con un metal alcalino en amoníaco líquido.

II. Un nuevo método para la preparación de la 19-norprogesterona, consistente en la reducción, según Reivindicación # I, del 3-metoxi-17-acetil-1,3,5(10)-estratrieno para dar el  $\Delta^{2,5(10)}$ -19-nor-3-metoxi-20-hidroxipregnadieno seguida por una trasposición en medio ácido para obtener la  $\Delta^4$ -19-norpregnen-20-ol-3-ona y oxidación de ésta con trióxido de cromo u otro oxidante adecuado para dar la

$\Delta^4$ -19-norpregnen-3,20-diona (19-norprogesterona).

México, D. F., a 30 de mayo de 1951.

P.P. J. Nieto  
SYNTEX, S. A.