



'222909'

Exp. 32543.

CLASE: 09--1.

PATENTE No. 58464.

INVENCION: "METODO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL CICLO
PENTANO PERHIDRO FENANTRENO".

FECHA LEGAL: NOVIEMBRE 22 DE 1951.

fto.

22 Noviembre 1951.

ETP - 32543.
Of. 09 - 1
Pat. 58464.

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

Inventores: CARL DJERASSI, de nacionalidad norteamericana, LUIS MIRAMONTES y JORGE ROSENKRANZ, ambos de nacionalidad mexicana, todos con residencia en la Ciudad de México, D. F., EE. UU. Mexicanos.

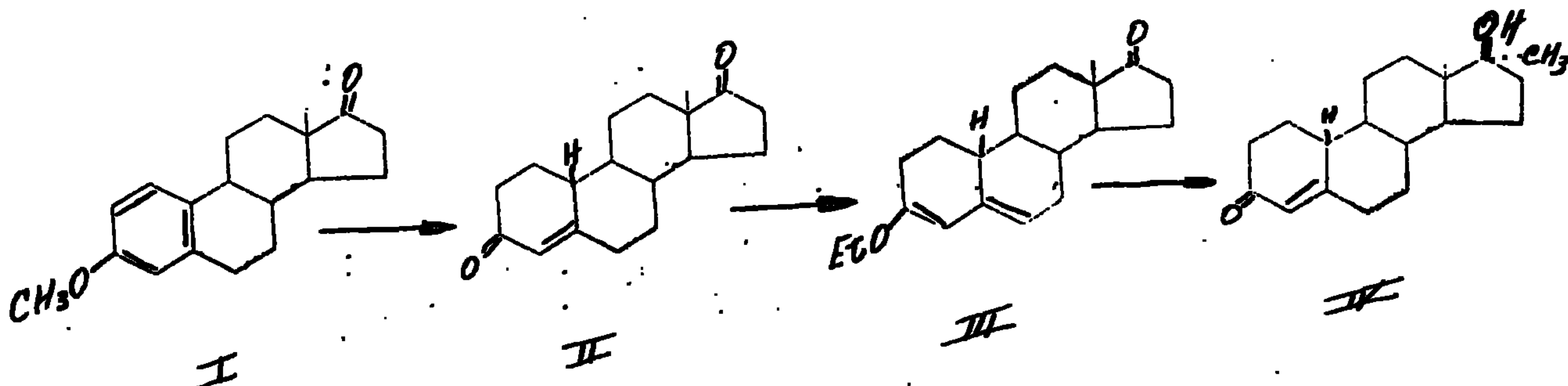
Propietaria: SYNTEX, S. A., Kilómetro 13 1/2 Carretera México-Toluca, México, D. F., México.

El presente invento se refiere a ciertos nuevos derivados del ciclo-pentano perhidro fenantreno y a un método para prepararlos.

En particular, se refiere a la preparación de los así llamados nor-compuestos esteroidales. En nuestra solicitud de patente mexicana, Expediente No. 31515 registrada en la Oficina Mexicana de Patentes el día 30 de mayo de 1951, hemos descrito un método para preparar la Δ^4 -19-nor-pregnen-3,20-diona (19-nor-progesterona) que es un homólogo de la progesterona diferenciándose de ésta por la falta del grupo metilo angular en posición 10 de la molécula. La actividad luteinizante de este compuesto es mucho mayor que la de la progesterona natural.

El presente invento se refiere a una extensión del método descrito en nuestra solicitud de patente antes mencionada a otros compuestos esteroidales, particularmente a compuestos de la serie del androstano. Hemos logrado preparar algunos 19-nor compuestos que son de interés no solamente como posibles substitutos mejorados de las hormonas conocidas sino también como intermediarios importantes para la preparación química de los 19-nor compuestos de la serie de las hormonas corticales.

Nuestro invento queda ilustrado por la siguiente serie de reacciones:



Partiendo del éter metílico de la estrona (fórmula I) y usando el método descrito en nuestra solicitud anterior (tratando el compuesto en amoníaco líquido con litio o sodio metálico, seguido por hidrólisis ácida y oxidación del 17-hidroxi compuesto resultante con ácido crómico) se preparó la Δ^4 -19-nor-androsten-3,17-diona (fórmula II). Con objeto de poder efectuar una reacción selectiva en el grupo cetónico en posición 17, este compuesto se trató primero con ortoformiato de etilo en presencia de clorhidrato de piridina, para formar un éter enol, esto es, la $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona (fórmula III) la cual se trató con bromuro de metil magnesio seguido por hidrólisis, para dar la Δ^4 -19-nor-17 α -metil-androsten-17 β -ol-3-ena (fórmula IV; nor-metil-testosterona). El compuesto expresado por la fórmula IV, es el 19-nor-análogo de la potente hormona de actividad oral: 17-metil-testosterona.

EJEMPLO No. 1

En un matraz de fondo redondo con tres bocas aislado en una caja de cartón con algodón, se disolvieron 7.5 g. de 3-metoxi-estrone en 750 cc. de dioxano anhidro. Enseguida se agregaron, con agitación mecánica, 2 litros de amoníaco líquido anhidro, seguido de 15 g. de litio metálico en alambre. Esta adición duró 15 minutos. Se continuó la agitación y, después de 1 hora, se agregaron desde un embudo de separación, 150 cc. de alcohol absoluto con un velocidad tal que no provocara saltos; una vez

desaparecida la coloración azul, se agregaron en la misma forma 500 cc. de agua. Se evaporó el amoníaco al baño de vapor y se recogió el producto en 2 litros de agua. Se extrajo primero con éter y después con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron a neutralidad y se evaporaron a sequedad al vacío, dando un rendimiento de 7.4 g. de un aceite ligeramente amarillo.

El aceite así obtenido se disolvió en 400 cc. de metanol y se refluyó durante 1 hora con 150 cc. de ácido clorhídrico 4-normal. Se vertió en una solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó a neutralidad, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad dejando un residuo de 7.2 g. de un aceite amarillo. Este compuesto tiene absorción selectiva en el espectro ultravioleta a $240\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.31), característica de la Δ^4 -3-cetona.

A una solución del producto así obtenido en 100 cc. de ácido acético, se le agregó, con agitación mecánica y manteniendo la temperatura a menos de 20°C , una solución de 2.7 g. de ácido crómico en 20 cc. de agua y 50 cc. de ácido acético. La mezcla se dejó reposando durante 90 minutos y se le agregaron 50 cc. de metanol. Se concentró al vacío (a una presión de 22 mm.). El residuo se extrajo con éter y se lavó la solución etérea a neutralidad. Después de secarla y concentrarla se obtuvieron 7 g. de cristales pastosos. El cromatograma de este producto sobre alúmina F-20 eluyendo con éter dió 3.2 g. de Δ^4 -19-nor-androsten-3,17-diona con p.f. 163 - 167° .

EJEMPLO No. 2

Siguiendo el método descrito en el Ejemplo No. 1, pero utilizando 15 g. de sodio metálico en lugar de litio metálico, se obtuvo exactamente el mismo resultado.

EJEMPLO No. 3

A una solución de 2 g. de Δ^4 -19-nor-androsten-3,17-diona en 50 cc. de bencol libre de tiofeno, se agregaron 0.4 g. de clorhidrato de piridina. Se destiló una pequeña porción del solvente para eliminar huellas de humedad. Se agregaron 4 cc. de alcohol absoluto y 4 cc. de ortoformiato de etilo y se reflujo la mezcla durante 3 horas. Se destilaron 5 cc. de la mezcla y se agregaron 4 cc. adicionales de ortoformiato de etilo y se continuó el reflujo por 2 horas más. Se evaporó al vacío a sequedad y se recogió el residuo en éter. La solución etérea se lavó, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó de hexano-acetona y luego de éter, para dar la $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona (III), con p.f. 140-142°C, $[\alpha]_D -83.05^\circ$ y máximo de absorción ultravioleta a 242m μ (log e 4.4).

Una solución de 1 g. de $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona en 10 cc. de éter anhidro se agregó a una solución de 10 g. de bromuro de metil magnesio disuelto en 25 cc. de éter anhidro. La mezcla se reflujo durante 2 horas y se vertió en hielo; se aciduló con ácido clorhídrico al 50% hasta llegar a un pH igual a 1, se dejó en reposo durante 1 hora y se extrajo con éter. El extracto se lavó a neutralidad, se secó y se evaporó a sequedad. Por cristalizaciones de éter-hexano se obtuvo la Δ^4 -19-nor-17 α -metil-androsten-17 β -ol-3-ona (IV), con p.f. 154-156°C, $[\alpha]_D +30.3^\circ$ con máximo de absorción ultravioleta a 240m μ (log e 4.32).

NOVEDAD DEL INVENTO.

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

I.- El método para preparar la 17 α -metil-19-nor-testosterona, método que consiste en a) reducir un éter de la estrona por reacción con un

metal alcalino en solución de amoniaco líquido en presencia de un alcohol, hidrolizar en medio ácido el grupo éter en el producto de esta reducción, así como reoxidar su grupo oxhidrilo en C-17 al grupo ceto, para producir la 19-nor- Δ^4 -androstén-3,17-diona, b) proteger selectivamente el grupo 3-ceto, por formación de la 3-etoxi-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -androstadién-17-ona, c) convertir el grupo 17-ceto en el agrupamiento 17 α -metil-17 β -hidroxi, y d) regenerar el agrupamiento Δ^4 -3-ceto, para obtener la 17 α -metil-19-nor-testosterona.

II.- El método según reivindicación I, en que en el paso a) se parte de una solución del éter metílico de la estrona en dioxano, el metal alcalino es el litio y el alcohol es el etanol absoluto; se hidroliza el grupo éter por reflujo con ácido clorhídrico diluido en solución metanólica y se oxida el grupo oxhidrilo en C-17 por reacción con trióxido cromo en solución de ácido acético acuoso; en el paso b) se refluja la 19-nor- Δ^4 -androstén-3,17-diona resultante con ortoformiato de etilo en mezcla con benceno y en presencia de piridina en condiciones anhidras para formar la 3-etoxi-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -androstadién-17-ona; en el paso c) se trata este último compuesto con bromuro de metil magnesio en solución etérea; y en el paso d) se regenera el agrupamiento Δ^4 -3-ceto por hidrólisis con ácido clorhídrico, para obtener la 17 α -metil-19-nor-testosterona.

En testimonio de lo cual, firmo por poder de SYNTEX, S. A., en la Ciudad de México, D. F., a los quince días del mes de noviembre de mil novecientos cincuenta y uno.

"SYNTEX," S. A.

LIC. LICIO LAGOS
PRESIDENTE