



\*218716\*

EXPEDIENTE: 49414  
PATENTE: 58545  
CLASE: 09-1

TITULO

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

FECHA:

**28 DE NOVEMBRE DE 1951.**

Nov 22 de 1951

Exp. 49414  
Pat. - 58545  
Pat. 58545  
Pl. - 09.1

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 Méxi-  
co-Toluca, México, D. F., México.

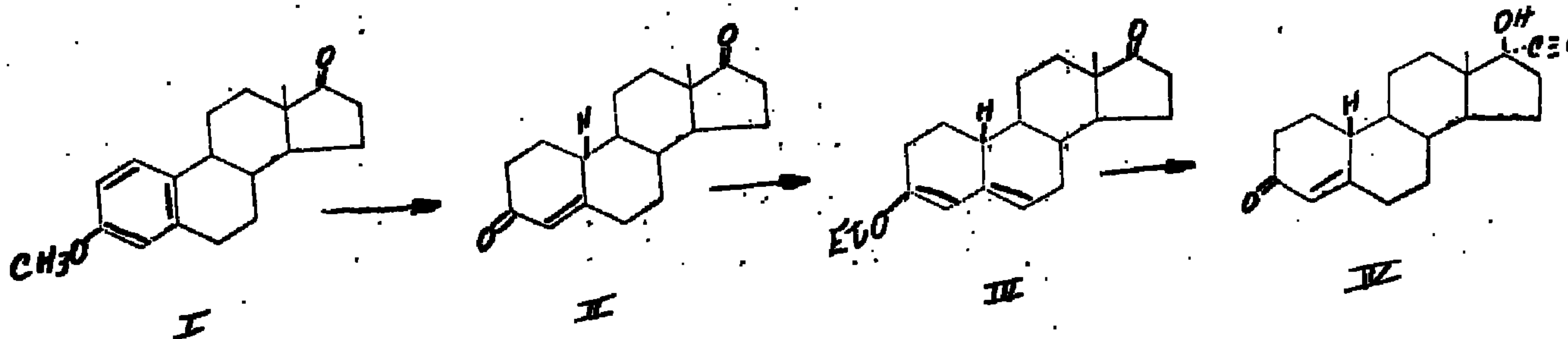
El presente invento se refiere a ciertos nuevos derivados del ciclo-  
pentano perhidro fenantreno y a un método para prepararlos.

En particular, se refiere a la preparación de los así llamados nor-  
compuestos esteroidales. En nuestra solicitud de patente mexicana, Expe-  
diente No. 31515 registrada en la Oficina Mexicana de Patentes el día 30  
de mayo de 1951, hemos descrito un método para preparar la  $\Delta^4$ -19-nor-preg-  
nen-3,20-diona (19-nor-progesterona) que es un homólogo de la progesterona  
diferenciándose de ésta por la falta del grupo metilo angular en posi-  
ción 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 este-  
roidales, particularmente a compuestos de la serie del androstano. Hemos  
logrado preparar algunos 19-nor-compuestos que son de interés no solamen-  
te como posibles substitutos mejorados de las hormonas conocidas sino tam-  
bién como intermediarios importantes para la preparación química de los  
19-nor-compuestos de la serie de las hormonas corticales.

19 NOV 57 AM  
SECRETARIA DE ECONOMIA  
CORRESPONDENCIA RECIBIDA

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 amoniaco líquido con litio o sodio metálico, seguido por hidrólisis ácida y oxidación del 17-hidroxi compuesto resultante con ácido crómico) se preparó la  $\Delta^4$ -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 acetileno en presencia de alcórido de potasio, seguido por hidrólisis ácida, para dar la  $\Delta^4$ -19-nor-17 $\alpha$ -etinil-androsten-17 $\beta$ -ol-3-ona (fórmula IV; nor-etinil-testosterona). El compuesto expresado por la fórmula IV, es el 19-nor-análogo de la potente hormona de actividad oral; 17-etinil-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 amoniaco líquido anhidro, seguido de 15 g. de litio metálico en alambre. Esta adición duró 15 minutos. Se continuó la agi-

tación y, después de 1 hora, se agregaron desde un embudo de separación, 150 cc. de alcohol absoluto con una 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 refluvió 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 240m $\mu$  (log  $\epsilon$  4.31), característica de la  $\Delta^4$ -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  $\Delta^4$ -19-nor-androsten-3,17-diona con p.f. 163-167°C.

#### 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  $\Delta^4$ -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 evaporo al vacio 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 $\mu$  (log e 4.4).

Se disolvió un gramo de potasio metálico en 25 cc. de alcohol amílico terciario anhidro en atmósfera de nitrógeno con calentamiento. Se agregó 1 g. de  $\Delta^{3,5}$ -19-nor-3-etoxi-androstadien-17-ona disuelto en 25 cc. de toluol anhidro, se pasó corriente de nitrógeno durante 15 minutos y enseguida acetileno puro y seco durante la noche a temperatura ordinaria y con agitación mecánica (14 horas). Se vertió en agua y se agregó ácido clorhídrico diluido hasta llegar a un pH igual a 1, se calentó en baño de vapor durante 30 minutos y enseguida se arrastró con vapor para quitar los solventes orgánicos. El residuo del arrastre se filtró, se secó, y se cristalizó varias veces con acetato de etilo. La  $\Delta^4$ -19-nor-17 $\alpha$ -etilnil-androsten-17 $\beta$ -ol-3-ona (V) así obtenida tiene p.f. 198-200°C, (en ácido sulfúrico); 200-204° (Kofler);  $[\alpha]_D -31.73^\circ$  y un máximo de extinción ultravioleta a 240 m $\mu$  (log e 4.38).

## 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 $\alpha$ -etinil-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 oxidar su grupo oxhidrilo en C-17 al grupo ceto, para producir la 19-nor- $\Delta^4$ -androsteh-3,17-diona, b) proteger selectivamente el grupo 3-ceto por formación de la 3-etoxi-19-nor- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ona, c) convertir el grupo ceto en C-17 de este último compuesto en el agrupamiento 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi, y d) regenerar el agrupamiento  $\Delta^4$ -3-ceto, para obtener la 17 $\alpha$ -etinil-19-nor-testosterona.

II.- El método según reivindicación I, en que en el paso a) se parte de una solución de 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- $\Delta^4$ -androsen-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- $\Delta^{3,5}$ -androstadien-17-ona; en el paso c) se trata este último compuesto en solución toluénica con una solución de potasio metálico en alcohol amílico terciario y luego con acetileno; y en el paso d) se regenera el agrupamiento  $\Delta^4$ -3-ceto por hidrólisis con ácido clorhídrico, para obtener la 17 $\alpha$ -etinil-19-nor-testosterona.

"SYNTEX" S. A.

LIC. LICIO LAGOS  
PRESIDENTE

En testimonio de lo cual, firmo por poder de SYNTEX, S. A., en la Ciudad de México, D. F., a los 15 días del mes de noviembre de 1951.