



183346

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar una  
P A T E N T E D E I N V E N C I Ó N  
por VEINTE ANOS en  
E S P A Ñ A

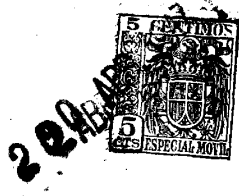
por : Procedimiento de preparación de oestrógenos  
artificiales y productos resultantes.

a favor de las

Sres. Alain HOREAU y Jean JACQUES.

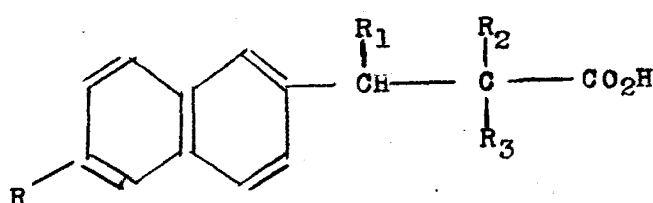
-----

183346



Sabido es que los compuestos oestrógenos artificiales utilizados hasta la fecha se pueden repartir en tres grandes categorías, a saber: los derivados estilbénicos o sus productos de hidrogenación, los derivados del difenilpropano, y los ácidos sustituidos del tetrahidrofenantreno. Dichos compuestos han alcanzado un éxito considerable por ser su preparación mucho más cómoda que la extracción de las hormonas naturales partiendo de la orina de la yegua grávida que se practicaba antes. Tales compuestos oestrógenos artificiales tienen grados de actividad variables.

El presente invento se refiere principalmente a un procedimiento de preparación de sustancias oestrógenas que responden a la fórmula general I a continuación :



en la que R es una función fenol o éter-óxido de fenol, siendo R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> átomos de hidrógeno o radicales alcoiles y particu-

1 83346

20



larmente grupos  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n\text{-C}_3\text{H}_7$ .

El invento se refiere igualmente, a título de productos industriales nuevos, a las sustancias preparadas por el procedimiento precitado.

5 Los cuerpos que responden a la fórmula I son oestrógenos artificiales, que tienen grados de actividad variables, de los cuales algunos son particularmente potentes y pueden, practicando ya sea por vía subcutánea, o por vía bucal, reemplazar en todas sus aplicaciones las hormonas oestrógenas naturales.

10 El procedimiento de preparación de las sustancias, que tienen la estructura indicada anteriormente, es notable especialmente porque consiste en hacer reaccionar derivados cíclicos de esters  $\alpha$ -bromados en derivados del naftaleno sustituidos en posición 2-6.

15 Según una forma de ejecución, uno de los sustituyentes es una agrupación cianada.

Según una variante, uno de los sustituyentes es un grupo aldehído o cetona.

20 A continuación se encontrará, únicamente como ejemplo y en los dos casos antedichos, la descripción de la aplicación del procedimiento a la preparación del ácido hidroxí-2-naftaleno ( $\alpha$ .  $\alpha$  dimetilo ( $\beta$  etilo propiónico)-6.

25 Nos referiremos al dibujo adjunto que representa el encadenamiento de las reacciones que se describen a continuación.

Ejemplo I :

Preparación de la sustancia antedicha partiendo de un derivado 2-6 del naftaleno que comprende una agrupación cianada.

30 Se parte del bromo-2-metoxi-6-naftaleno conocido (IV

183340  
20



en el dibujo), que se transforma en ciano-2 metoxi-6 naftaleno (V).

Para ello, se calientan 90 g. de bromo-2 metoxi-6 naftaleno (IV) con 60 g. de cianuro cúprico al baño metálico a 240-250° C agitando durante una hora. Cuando el cianuro cúprico entra en reacción y se disuelve, la masa se pone morena, se licua y se calienta mucho. Se vierte la masa fundida sobre una superficie fría, se pulveriza y se tamiza. Se trata este polvo con amoniaco añadido (1 litro de agua por 300 cc. de solución amónica comercial). Se filtra en Büchner y se lava el precipitado que ha quedado en el filtro con amoniaco diluido y se lava después. Después de secar, se agota el residuo en un aparato de extracción de Kumagawa con benceno hirviendo. Se evapora el benceno y se destila el residuo en el vacío. Se recogen unos 50 g. de cianonerolina ( $E_{14 \text{ mm}} = 205-208^\circ \text{C}$ ) con un rendimiento aproximado de 70%. Por recristalización en 200 cc. de alcohol metílico, se obtienen 40 g. del producto (V) completamente puro, en forma de bonitas agujas incoloras ( $F = 103^\circ \text{C}$  en el bloque Maquenne). Concentrando las aguas madres a la mitad de su volumen inicial, se recogen todavía 3,6 g. de producto puro. El análisis da :

Calculado por  $\text{C}_{15} \text{H}_9 \text{ON}$  .....  $\text{N} = 7,65 \%$

Encontrado .....  $\text{N} = 7,55 \%$

El ciano-2-metoxi-6 naftaleno (7) se transforma a su vez, por acciones sucesivas :

a) en ester beta-cetónico

b) en alcohol-ester

c) en ester beta-etilénico por deshidratación

d) en ester saturado

e) en ácido metoxi-2 naftaleno ( $\alpha$  .  $\alpha$  dietil  $\beta$  etil propiónico)-6

183346

20



f) en ácido hidroxí-2 naftaleno ( $\alpha$ ,  $\alpha$  dimetil  $\beta$  etil propiónico)-6

que es el producto buscado.

5 a) obtención de un ester beta-cetónico por acción del bromoisobutirato de etilo sobre la cianonerolina.

Se calientan, al reflujo, durante 40 minutos, 9 g. de cianonerolina con 7 g. de cinc, y 19 g de bromoisobutirato de etilo en presencia de 150 cc. de benceno anhidro. Después de enfriar, se filtra para eliminar el cinc que no ha reaccionado y se hidroliza agitando durante una hora con ácido sulfúrico añadido (10 cc. de ácido sulfúrico por 200 cc. de agua). La capa bencénica se lava con agua, se seca, y se elimina el disolvente. El residuo cristaliza. Se le purifica por recristalización en el alcohol metílico. Se obtiene así 12,5 g. de ester cetónico (VI) (F= 72,5-73,5° C) en forma de cristales prismáticos gruesos. El análisis da :

Calculado por  $C_{18}H_{20}O_4$ .... C = 72,00 .... H = 6,66

Encontrado..... C = 72,10 .... H = 6,75

20 b) obtención de un alcohol-ester por acción del bromuro de etilo magnesio sobre el ester cetónico precedente.

En una solución helada de bromuro de etilo-magnesio preparada partiendo de 1,035 g. de magnesio, 4,15 cc. de bromuro de etilo y 40 cc. de éter anhidro, se introducen poco a poco y agitando 10 g. del ester precedente en solución en 40 cc. de benceno anhidro. Al cabo de media hora de calefacción al reflujo, se vierte todo ello en hielo, en presencia de cloruro amónico. Después de lavar la capa etero-bencénica, se eliminan los disolventes en el vacío obteniendo así el alcohol-ester (VIII) con un rendimiento de 98 %, en forma de una resina transparente.

30 Esta, tratada al éter de petróleo, procura 6,35 g. del alcohol-

- 5 -  
103340



ester en forma de agujas finas (F = 66-68° C) muy solubles en los principales disolventes orgánicos y en el éter de petróleo. El análisis da :

5                   Calculado por  $C_{20}H_{26}O_4$ ..... C = 72,70 .... H = 7,93  
                  Encontrado..... C = 72,77 .... H = 7,77

c) transformación en ester beta-etilénico por deshidratación del alcohol-ester (VIII) precedente.

10                   El producto bruto (semi-aceitoso) de la reacción precedente es deshidratado por calefacción de su peso de bisulfato de potasio á 180° C hasta que deja de hervir. Después de enfriamiento, se extrae al éter anhidro el magma en pequeñas porciones. Se evapora luego el éter, y se obtiene un ester etilénico (IX) en forma de un aceite, que espesa lentamente en masa, con un rendimiento de 98 %. El producto, purificado por cromatografía, funde á 48-51° C. El análisis da :

15                   Calculado por  $C_{20}H_{24}O_3$ ..... C = 76,89 .... H = 7,74  
                  Encontrado..... C = 77,07 .... H = 7,59

d) obtención de un ester saturado por hidrogenación del ester etilénico precedente.

20                   3,5 g. del ester etilénico precedente, purificado por cromatografía, son hidrogenados en presencia de 3,6 g. de platino en 30 cc. de éter. La cantidad de hidrógeno fijado corresponde a la cantidad teórica prevista. Después de filtrar, se evapora el éter. Se obtiene así 3,45 g. del ester (X) en forma  
25 de un aceite que espesa en masa rápidamente. Se le purifica por cromatografía ( F = 46-49° C). El análisis da :

                  Calculado por  $C_{20}H_{26}O_3$ ..... C = 76,40 .... H = 8,32  
                  Encontrado..... C = 76,31 .... H = 8,08

30                   e) obtención del ácido metoxi-2-naftaleno ( $\alpha$ .  $\alpha$  dimetil(3) etil propiónico)-6 (XII).

183346 20 APR



Se saponifican 2,5 g. del ester precedente por medio de 15 cc. de lejía de sosa y 25 cc. de metilglicol. Se hierve durante 1 hora, se añade agua y, después de enfriamiento, se agota 2 veces con éter para eliminar las fracciones neutras que quedan.

5 La capa acuosa es precipitada por medio de 15 cc. de ácido acético. Se recogen 2,1 g. de ácido (XII) bruto. Después de dos cristalizaciones en 10 partes de ácido acético añadidas de 3 partes de agua, se obtienen agujas finas agrupadas en rosetas y que funden á 131,5-132,5° C. El análisis da :

10 Calculado por  $C_{18}H_{22}O_3$ ..... C = 75,49 .... H = 7,75

Encontrado..... C = 75,83 .... H = 7,57

f) demetoxilación del ácido precedente.

Se efectúa la demetoxilación calentando á 190° con clorhidrato de piridina, y se obtiene después de los tratamientos de costumbre conocidos, el ácido-fenol (XIII) buscado que, recristalizado en el benceno y seco luego en el vacío, funde á 170,5-171° C. El análisis da :

15 Calculado por  $C_{18}H_{22}O_3$ ..... C = 75,49 .... H = 16,65

Encontrado..... C = 75,83 .... H = 7,57

20 Ejemplo II

Como queda dicho, en vez de partir del bromo-2 metoxi-6 naftaleno, se parte del metoxi-2-propionil-6-naftaleno o propionilnerolina (VII). En ese caso, se hacen reaccionar 10,7 g. de propionilnerolina (VII) en 7,5 g. de bromo-sobutirato de etilo, 3,3 g. de cinc y 60 cc. de benceno en las condiciones de la reacción de Reformatzky. Se calienta al reflujo durante 1 hora 30, contadas desde el instante en que comienza la reacción. Luego, después de enfriamiento, se filtra para eliminar el cinc residual y se hidroliza por medio de ácido sulfúrico añadido. Se recoge 30 la capa bencénica que se lava con agua, y se elimina luego el

- 7 - 183340 20



5 solvente lo más completamente posible. Se deshidrata entonces directamente, por ebullición, 12 g. del alcohol-ester bruto (VIII) así obtenido, durante hora y media, con 25 cc. de ácido fórmico. Entonces se puede, después de eliminado el ácido fórmico, purificar el ester etílico obtenido y reanudar las operaciones descritas anteriormente.

Ejemplo III.-

10 En uno u otro de los dos ejemplos anteriores, en vez de hidrogenar el ester etilénico (IX) para obtener el ester (X) que se saponifica luego para obtener el ácido XII, se puede también por saponificación del ester (IX) preparar el ácido etilénico (XI) que se transforma luego en ácido (XII) por hidrogenación, siendo demetoxilado después el ácido (XII) para dar el ácido (XIII) como se ha descrito antes.

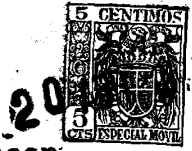
15 El ácido hidroxil-2 naftaleno ( $\alpha$  .  $\alpha$  dimetil  $\beta$  etil propiónico)-6 obtenido según el invento es un oestrógeno notablemente activo; una sola inyección del orden de una fracción de gama se muestra activa respecto al bazo castrado.

20 Naturalmente, el invento no se limita en modo alguno a las formas de ejecución antedichas que tan solo se dan como ejemplos. Este se aplica igualmente a todos los compuestos que responden a la fórmula I y a su preparación. El procedimiento de preparación es por otra parte susceptible de comprender algunos cambios en cuanto al orden de las operaciones.

25 - N O T A -

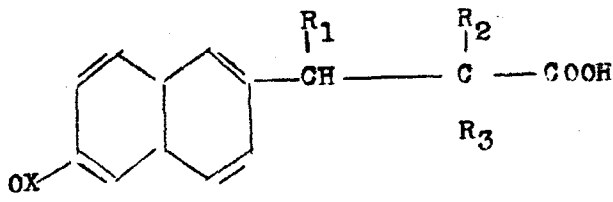
30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar nuevamente que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que

183340

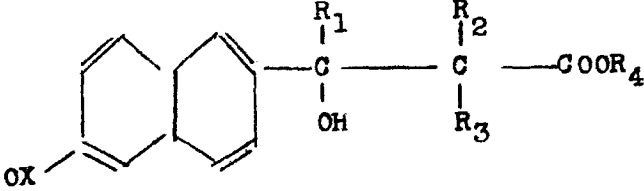


dicho invento corresponde a una patente presentada en Francia con fecha 6 de Marzo de 1947 bajo el n° 530.933 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por veinte años en España: "Procedimiento de preparación de oestrógenos artificiales y productos que resultan", caracterizándose por lo siguiente.

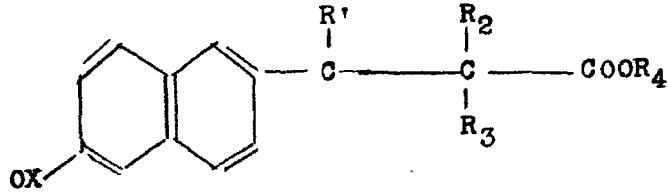
1.- Un procedimiento de preparación de compuestos oestrógenos de fórmula general:



en la que X representa hidrógeno o un grupo alkyl y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> grupos alkyl, que consiste en partir de un alcohol de fórmula general



en la que R<sub>4</sub> representa un grupo alkyl, y en someter dicho alcohol, por una parte, a una deshidratación que produce un derivado etilénico de fórmula :



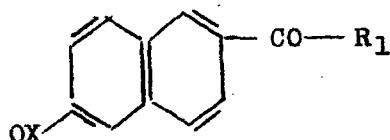


seguida de una hidrogenación y, por otra parte, a una saponificación del grupo ester  $\text{COOR}_4$ .

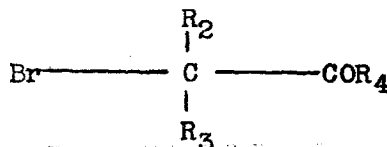
5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos oestrógenos antedichos, en los que X representa hidrógeno que consiste además en desalkylar el grupo OX en un grupo OH.

10 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en preparar el alcohol que sirve de materia prima tratando el ester beta-cetónico correspondiente por medio de un compuesto organo-magnesiano.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en preparar el alcohol que sirve de materia prima tratando el naftaleno sustituido de fórmula :



15 por medio de un derivado organo-metálico del ester bromado de fórmula :



5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la saponificación del grupo ester  $\text{COOR}_4$  se efectúa por medio de una solution de sosa cáustica que contiene metilglicol.

20 6.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la disalkylación se efectúa por calentamiento con clorhidrato de piridina.

7.- Un procedimiento de preparación de compuestos oestrógenos, en substancia como se ha descrito.



8.- Procedimiento de preparación de oestrogenos artificiales y productos resultantes, tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria e ilustrado en los dibujos que se acompañan.

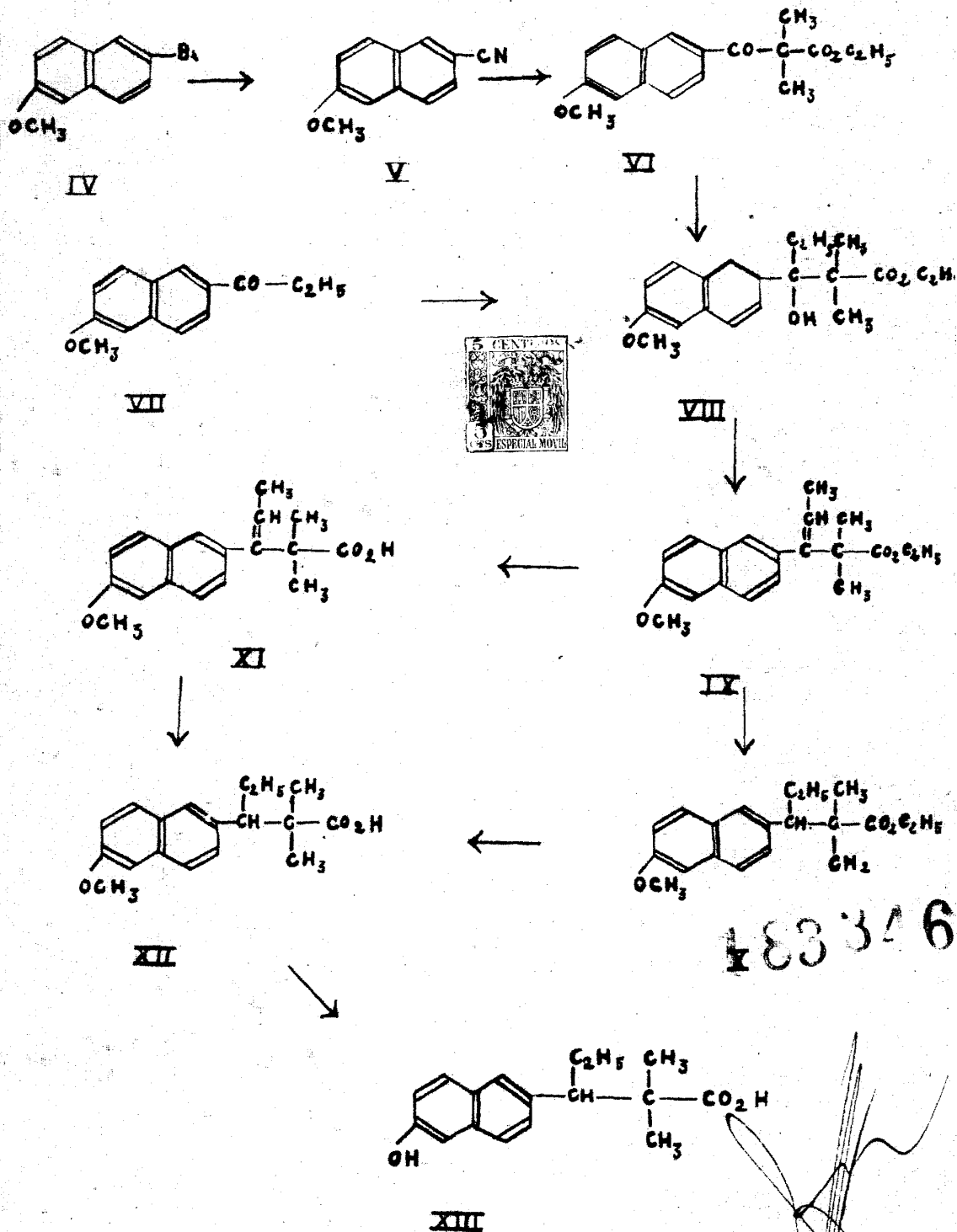
Esta memoria consta de diez hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 de abril de 1948.

ALAIN HOREAU y JEAN JACQUES.

Por Poder de J. GONZALEZ ACEBO

183346



183346

Madrid, 20 de abril 1948.

Por duplicado

CEBO