

13 DIC. 1961
P. 566/F/E

P.- 21.742
No 566/F/E



272931

13 DIC. 1961

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

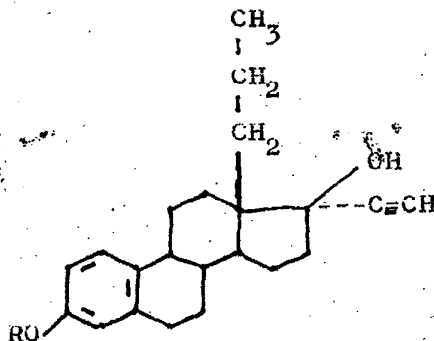
a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERA-
PIE, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des
Invalides, Paris, Francia.

por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
17- α -ETINIL 18-NOR 13 β -N-PROPILO ESTRADIOL Y SUS ESTERES Y ETERES "

La presente invención, en la realización de
la cual han participado los Sres. Gerard NOMINE, Robert
BUCOURT y Cándido SNOZZI, tiene por objeto un nuevo aná-
logo etinilado del estradiol, a saber el 17 alfa-etinil
5 18-nor 13beta-n-propil estradiol, de sus esteres y de
sus éteres de fórmula

27293



10 en la cual R representa hidrógeno, un radical acilo o alcohilo, así como un procedimiento de preparación de estos compuestos.

El 17alfa-etinil 18-nor 13beta-n-propil estradiol posee propiedades fisiológicas útiles y ejerce, especialmente, una acción estrógena considerable por vía bucal.

15 El procedimiento de preparación consiste esencialmente en oxidar selectivamente en 17, el 18-nor 13beta-n-propil estradiol a su estrona correspondiente, en someter ésta a etinilación, después de la formación previa de un éter en 3, por reacción con un halogenuro de etinil-magnesio, y en hidrolizar dicho éter en 3, transformando, llegado el caso, el 17alfa-etinil 18-nor 13beta-n-propil estradiol obtenido, en sus derivados funcionales tales como esterés y éteres.

25 La oxidación selectiva del hidróxilo en 17 puede ser efectuada por el método de OPPENAUER, es decir, por la acción de isopropilato de aluminio en presencia de ciclohexanona.

30 Como éter en 3, se puede elegir el éter alfa-tetrahidropirranílico.- Para obtenerlo, se hace reaccionar la 18-nor 13beta-n-propil estrona con dihidropi-

272931 13



rano, en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido fosfórico.

Como halogenuro de etinil-magnesio, se utilizará de preferencia el bromuro.

5 Para conseguir la hidrólisis del éter en 3 del derivado 17-etinilado, se puede utilizar un agente ácido tal como por ejemplo el ácido p-tolueno-sulfónico en medio alcohólico.

10 Bien entendido que la invención se extiende también a los productos intermedios utilizados en el presente procedimiento.

El ejemplo siguiente ilustra la invención sin limitarla, sin embargo.

15 EJEMPLO: - Preparación del 17alfa-etinil 18-nor 13beta-propil estradiol.

Fase I: Oxidación

20 Se disuelven 81 mg. de 18-nor 13beta-n-propil estradiol (obtenido por el procedimiento descrito en la patente número 263.632) en 3,5 cm³ de tolueno anhidro, se calienta a reflujo, después se añaden en una hora, 0,75 cm³ de ciclohexanona y 31 mg. de isopropilato de aluminio en 2 cm³ de tolueno anhidro.- Se prosigue el calentamiento durante, aproximadamente, 10 minutos.-
25 Después de enfriamiento, se añaden 4 cm³ de cloruro de metileno, se lava con ácido sulfúrico N, con sosa N y con agua, hasta neutralidad de las aguas de lavado.- Por concentración a vacío hasta sequedad, se obtienen 85,7 mg. de producto, constituido por la 18-nor 13beta-n-propil estrona bruta.-
30 Se purifica por cromatografía



272031

sobre gel de sílice y elución con cloruro de metileno al 40% de tetracloruro de carbono.- Rendimiento: 62 mg. (o sea 73%) de producto que funde a 187°C.- Este último se presenta en forma de cristales blancos, solubles en alcohol, acetona y cloroformo, poco solubles en éter e insolubles en agua.- Este producto no está descrito en la bibliografía.

Fase II:

A - Preparación de un éter en 3

Se introducen 200 mg. de 18-nor 13beta-n-propil estrona, en 0,8 cm³ de dihidropirano que contiene 0,02 cm³ de ácido fosfórico al 75%, se agita, después se deja en reposo en vaso cerrado durante 17 horas a la temperatura ambiente.- Seguidamente, se añaden 10 cm³ de éter, se lava con sosa N, después con agua y se evapora la solución etérea a sequedad bajo vacío, recojiéndose el residuo con 0,7 cm³ de hexano a 0°C.- Se obtienen 191 mg. de 3-(tetrahidropiranyl-2') óxi 17-oxo 13beta-n-propil $\Delta^{1,3,5(10)}$ -gonatrieno, P.F.- aproximadamente 130°C.

El producto se presenta en forma de cristales blancos solubles en los disolventes orgánicos usuales como benceno, cloroformo, alcohol, éter, acetona, e insolubles en agua.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

B - Reacción con el magnesiano

Se hace burbujear una corriente de bromuro de metilo en una suspensión de 1,5 g. de magnesio en 24 cm³ de éter anhidro, mantenida en agitación.- Se

272931



inicia la reacción con un ligero calentamiento, continuando después la reacción al reflujo del éter.

A la solución de magnesiano así obtenida, se añaden, enfriando, 10 cm³ de éter anhidro y 60 cm³ de tetrahidrofurano, después se hace burbujear acetileno durante 3 horas.

Se obtiene una solución de bromuro de etinil-magnesio, a la cual se añaden 184 mg. de 3-(tetrahidropirranil-2') oxi 17-oxo 13beta-n-propil $\Delta^{1,3,5(10)}$ -gonatrieno en 15 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, y se calienta a reflujo durante dos horas y media.- Después de enfriamiento, se añaden 40 cm³ de una solución saturada de cloruro de amonio, después agua, se decanta, se extrae la fase acuosa con éter, se reúnen las fases orgánicas y se evaporan a sequedad a vacío.- El residuo disuelto en benceno se cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con cloruro de metileno al 0,2% de acetona.

Se recogen 174,2 mg. de 3-(tetrahidropirranil-2')-óxi 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 13beta-n-propil $\Delta^{1,3,5(10)}$ -gonatrieno, que se utiliza sin más purificación para la continuación de la síntesis.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25 C - Hidrólisis del éter en 3

Se disuelven los 174,2 mg. de producto obtenido arriba, en 1,8 cm³ de etanol, se añaden 9 mg. de ácido p-tolueno sulfónico y se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno, durante 25 minutos.- A continuación, se añaden 20 cm³ de éter se lava con una solución

272931



13 DIB

acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se evapora a sequedad bajo vacío.

El residuo disuelto en benceno se cromatografía sobre silicato de magnesio y se eluye con cloruro de metileno.- La solución obtenida por elución, concentrada hasta 5 cm³, se extrae con una mezcla de sosa N-etanol (1:1).- Se reduce la fase acuosa a pequeño volúmen, se añade ácido clorhídrico hasta pH 1, obteniéndose un precipitado que se lava con agua y se seca.- Pesa 79,5 mg., lo que representa un rendimiento de 65,5 %.- Después de cristalización en metanol, se obtienen 49 mg. (rendimiento: 40,5%) de 17alfa-etinil-18-nor-13beta-n-propil estradiol, P.F. 102-103°C, $\alpha_D^{20} = -19,0 \pm 1$ (c = 0,45%, en etanol)

Espectro ultravioleta en etanol.

$$\lambda_{\text{max.}} \text{ a } 281 \text{ m}\mu \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} = 56,6, \quad \epsilon = 1840$$

$$\lambda_{\text{inflexión}} \text{ a } 230 \text{ m}\mu \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} = 138$$

$$285,5 \text{ m}\mu \quad E_{1\text{cm}}^{1\%} = 51,3, \quad \epsilon = 1660$$

De las aguas madres de la cristalización, se aísla una segunda cosecha que pesa 14,6 mg., o sea en total 63,6 mg. (rendimiento: 52%)

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 14 de Diciembre de 1960, bajo el número 846,887 y 23 de Mayo de 1961, número 862.521 adición.



- N O T A -

272931

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de ésta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

10 1 - Un procedimiento para la preparación de 17alfa-etinil 18-nor 13beta-n-propil estradiol y sus esteres y éteres, caracterizado porque se oxida selectivamente en 17, el 18-nor 13beta-n-propil estradiol a la estrona correspondiente, se somete ésta a etinilación, después de la formación previa de un éter en 3, por reacción con un halogenuro de etinil-magnesio, se
15 hidroliza dicho éter en 3, transformando después, llegado el caso, el 17alfa-etinil 18-nor 13beta-n-propil estradiol obtenido, en sus derivados funcionales tales como ésteres y éteres.

20 2.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la oxidación en 17 es efectuada por acción de isopropilato de aluminio en presencia de ciclohexanona.

25 3.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 18-nor 13beta-n-propil estrona con el dihidropirano, en presencia de un catalizador ácido tal como el ácido fosfórico, obteniéndose el éter en 3 del alfa-tetrahidropiraniolo.

30 4.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se utiliza el bromuro como halogenuro de etinil-magnesio.

27293 13 DIC



5.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque la hidrolisis del éter en 3 del derivado 17-etinilado es obtenida por acción del ácido p-tolueno-sulfónico en medio alcohólico.

5 6.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se obtiene como compuesto intermediario la 18-nor 13beta-n-propil estrona.

10 7.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se obtienen como productos intermedios los éteres en 3 de la 18-nor 13beta-n-propil estrona y, especialmente, el éter de alfa-tetrahidropiraniolo.

15 8.- Procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se obtiene como compuesto intermediario el 3-(tetrahidropiraniol-2') oxi 17beta-hidroxi 17alfa-etinil 13beta-n-propil $\Delta^{1,3,5(10)}$ -gonatrieno.

9.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION de 17- α -ETINIL 18-NOR 13 β -N-PROPILO ESTRADIOL Y SUS ESTERES Y ETERES.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 13 DIC. 1961.

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder.

E.F.G. 10