

8 ABR 1954



P - 26.224

AF/RE/4130
Nº 821 E

297197

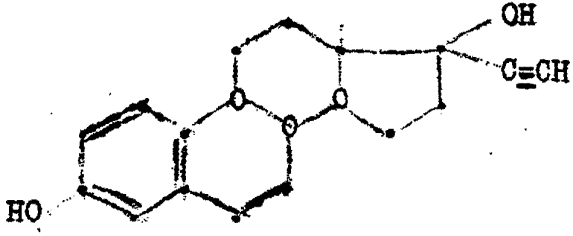
MEMORIA DESCRIPTIVA
 para solicitar
 PATENTE DE INVENCION
 en
 ESPAÑA
 por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL - UCLAF, Sociedad Anónima Francesa,
 establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Fran-
 cia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 8-ISO 17 ALFA-ETINIL
 ESTRADIOL"

El presente invento tiene como objetivo deri-
 vados de un isómero de la estrona, así como un procedi-
 miento de preparación de estos compuestos.

Mas particularmente, el invento tiene por ob-
 jetivo el derivado etinilado de 8-iso-estrona, es decir
 el 8-iso 17 alfa-etinil estradiol de fórmula



10



así como sus éteres y sus ésteres.

Los compuestos del invento poseen propiedades fisiológicas útiles y su actividad farmacodinámica es notable. Así por ejemplo el 8-iso 17alfa-etinil estradiol ejerce una acción estrogénica netamente superior a la de su isómero con configuración natural, el etinil-estradiol. Por este hecho encuentran su utilización en la industria farmacéutica que puede transformarlos en medicamentos.

El procedimiento de preparación de estos compuestos, objetivo igualmente del presente invento, consiste esencialmente en que se somete la 8-isoestróna a la acción de un agente de etinilación, se obtiene el 8-iso 17alfa-etinil estradiol y se le transforma, llegado el caso, en el éter o éster deseado.

Se puede emplear como agente de etinilación un acetiluro alcalino, por ejemplo, el acetiluro de potasio, o un reactivo organomagnésico, como el yoduro, el bromuro o el cloruro de etinil magnesio.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin limitarlo sin embargo.

Ejemplo 1: Preparación del 8-iso 17alfa-etinil estradiol por acción de acetiluro de potasio

Se introducen 2,5 gr de potasio en una mezcla de 25 cm³ de alcohol terc-amílico y 10 cm³ de benceno anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, se calienta agitando durante una hora a 55-60°C, se hace burbujear después en la solución obtenida, mantenida a 55-60°C, una corriente de acetileno durante una hora y media.

Después de refrigeración a la temperatura ambiente, se introducen 500 mg. de 8-isoestróna (obtenida



según A. SERINI y W. LOGEMANN, Berichte, (1938), 71 p.
186 y siguiente), en 16 cm³ de tetrahidrofurano y 10 cm³
de benceno anhidros. Se agita la mezcla de reacción a la
temperatura ambiente haciendo burbujear en ella una lige
5 ra corriente de acetileno durante dos horas aproximada-
mente, después se vierte en agua, se decanta, se lava
con agua la fase orgánica, se seca y se evapora hasta se
quedad, bajo vacío. Se lava el residuo que cristaliza,
en presencia de agua, con ciclohexano y proporciona éste
10 el 8-iso 17alfa etinil estradiol. F.= 164°C., /alfa/β²⁰-
69,5°C (c = 1 % dioxano).

El producto se presenta en forma de cristales
blancos, solubles en disolventes orgánicos, tales como
benceno, cloroformo, alcohol, éter y acetona.

15 Análisis: C₂₀H₂₄O₂ = 296,39 (sobre el producto secado
a 135°C.).

Calculado: C% 81,04 H% 8,16

Encontrado: 80,8 8,2

Este compuesto no está descrito en la biblio-
20 grafía.

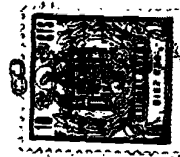
Ejemplo 2: Preparación del 8-iso 17alfa-etinil estradiol
por acción de bromuro de etinil magnesio

Se hace burbujear una corriente de bromuro de
metilo en una suspensión de 12,5 gr de magnesio en 200 cm³
25 de éter anhidro, a reflujo.

Se añaden 270 cm³ de tetrahidrofurano a 120 cm³
de la solución del magnesiano así obtenida, y se hace bur
bujear el acetileno durante tres horas.

Se obtiene una solución de bromuro de etinil
30 magnesio, en la que se introduce un gramo de 8-isoestrone
en 40 cm³ de tetrahidrofurano.

297197



Se calienta con reflujo la mezcla reaccionante bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, después se añaden 150 cm³ de una solución saturada de cloruro de amonio, después de haber refrigerado. Se vierte en
5 agua y se extrae con éter.

La evaporación de la solución eterea proporciona un residuo que, tratado como en el ejemplo 1, proporciona el 8-iso 17 α -etinil estradiol, idéntico desde todos los puntos de vista al producto descrito en el ejemplo 1.
10

Ejemplo 3: Preparación del éter metílico en 3 de 8-iso 17 α -etinil estradiol a partir de 8-iso 17 α etinil estradiol

Se disuelve el 8-iso 17 α -etinil estradiol, bajo agitación y atmósfera de nitrógeno, en 5 volúmenes de alcohol al 95 % y 2 volúmenes de sosa 2N a la temperatura ambiente. Se calienta seguidamente a 50+60°C. y se introducen rápidamente 2,35 moléculas de sulfato de metilo. Después de 3 minutos de agitación, se vuelve a comenzar
20 la adición de sosa 2N y de sulfato de metilo todavía 3 veces.

Finalmente se añade un volumen de sosa 2N y se agita todavía durante 15 minutos. Se diluye con agua helada, se filtra con succión, se seca y se obtiene el éter
25 metílico en 3 de 8-iso 17 α -etinil estradiol.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 4: Preparación del 3-hexahidrobenczoato del 8-iso 17 α -etinil estradiol

Se disuelve el 8-iso 17 α -etinil estradiol
30

297197



5 volúmenes de piridina, se añaden en frío, agitando, 1,5 volúmenes de cloruro de hexahidrobencilo y se abandona durante 24 horas a la temperatura ambiente. Seguidamente se añade agua, después se extrae con cloroformo. Se seca la solución cloroformica, se filtra y se elimina el cloroformo. Se obtiene el 3-hexahidrobencato de 8-iso 17 α -etinil estradiol.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

10 Ejemplo 5: Preparación del diacetato de 8-iso 17 α -etinil estradiol

Se introducen 1 gr de 8-iso 17 α -etinil estradiol y 0,3 gr de ácido p-toluen sulfónico (monohidrato) en 20 cm³ de ácido acético puro y se abandonan a la temperatura ambiente durante una noche. Se vierte en agua, se filtra con succión y se obtiene el diacetato de 8-iso 17 α -etinil estradiol.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 5 de Marzo de 1.963, bajo el número P.V. 926.873, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

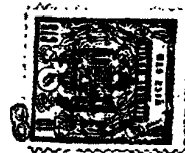
25

N O T A

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

30

297197



1.- Un procedimiento de preparación del 8-iso
17 alfa-etinil estradiol, sus eteres y sus esteres, caracte-
rizado porque se somete la 8-iso estrona a la acción
de un agente de etinilación, se obtiene el 8-iso 17 alfa
5 etinil estradiol y se le transforma, llegado el caso en
el éter o el éster deseado.

2.- Un procedimiento según reivindicación 1
caracterizado porque el agente de etinilación empleado
es un acetiluro alcalino y especialmente el acetiluro
10 de potasio.

3.- Un procedimiento según reivindicación 1
caracterizado porque el agente de etinilación empleado
es un haluro de etinil magnesio y especialmente el yoduro,
el bromuro o el cloruro.

4.- Un procedimiento de preparación del 8-iso
15 17 alfa-etinil estradiol.

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

La presente memoria consta de seis hojas es-
20 critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

8 ABR. 1904

P. A.

Alberto de Elzabur
Per Potos

297197