

20 JUN 1964

P.- 26.854

Nº 849 F/E



300890

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

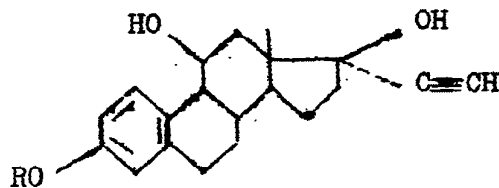
a nombre de ROUSSEL-UCLAF, entidad francesa, establecida

en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia, por:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 3, 11 BETA, 17 BETA-TRIHIDROXI 17 ALFA-ETINIL DELTA 1, 3, 5, (10) - ESTRATRIENO"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados del estradiol.

La invención tiene por objeto, más en particular, un procedimiento de preparación del 3, 11beta, 17beta-trihidroxi 17alfa-etinil delta 1, 3, 5(10)-estratrieno (u 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol), de sus éteres o de sus esteres de la fórmula general



10



en la cual R representa hidrógeno, un resto de ácido orgánico carboxílico, o un radical alcohilo inferior.

Los productos obtenidos según el procedimiento objeto de la invención, están dotados de propiedades farmacológicas interesantes. Poseen, especialmente, una acción estrógena importante particularmente evidente sobre el útero, interesando la mucosa vaginal en un grado más leve.

Es digno de señalar que la presencia del grupo 11beta-hidroxi, contrariamente a lo que podría esperarse, aumenta la actividad estrógena del etinil estradiol. En efecto, según B.J. MAGERLEIN y otros (J.A.C.S., 1958, página 2220) la actividad estrógena de diversos compuestos estratriénicos substituídos en la posición 11, expresada en un porcentaje de la del estradiol o de la de la estrona, es la siguiente:

| | |
|---------------------------------|------------------------|
| 11-hidroxi estradiol | 0,6 (% del estradiol) |
| 11-alfa-hidroxi estradiol | 0,05 (% del estradiol) |
| delta ⁹⁽¹¹⁾ -estrona | acción muy leve |
| 11beta-hidroxi estrona | 5 (% de la estrona) |

De este modo, la substitución en posición 11 de un esteroide estrógeno conduce, normalmente, a un notable debilitamiento de la actividad estrógena de este compuesto. El aumento de esta actividad comprobada en el caso presente, era, por consiguiente, inesperado y no evidente.

El procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general I objeto de la invención, se encuentra representado en el esquema de reacción adjunto.

Dicho procedimiento se caracteriza, esencialmente, porque se somete la 11beta-hidroxi estrona, II, a la acción de un agente de etinilación, se obtiene el 11beta-

300890



hidroxi 17alfa-etinil estradiol, I, R = H, y se transforma, llegado el caso, en el éter o ester deseado.

Como agentes de etinilación de la 11beta-hidroxi estrona, II, se pueden emplear bien sea un acetiluro alcalino, como por ejemplo el de potasio, o incluso un halogenuro de etinil magnesio y, especialmente, el ioduro, el bromuro o el cloruro.

El compuesto de partida ha sido descrito ya por B.J. MAGERLEIN y otros (J.A.C.S., 1958, página 2220). Pero, por otra parte, es posible derivar este compuesto de un producto obtenido por síntesis total, el 3,17-dioxo 11beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno (descrito en la solicitud de patente 859/E) que se puede transformar por isomerización, por acción en caliente de un catalizador a base de paladio, al producto de partida anterior, como se describirá más adelante.

Por otra parte, es posible preparar los compuestos de la fórmula general I a partir del 3-oxo 11beta, 17beta-dihidroxi 17alfa-etinil delta^{1,4}-androstadieno, que se somete a un cracking según los métodos conocidos.

Es interesante señalar, por lo tanto, que es posible efectuar la introducción de la función etinilo antes o después de la aromatización del núcleo A.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Preparación de la 11beta-hidroxi estrona, II

Se introducen, agitando y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,5 g de 3,17-dioxo 11beta-hidroxi delta^{4,9}-estradieno en 50 cm³ de metanol, se añaden 0,25 g de hidróxido de paladio, y se calienta a reflujo durante una hora.

300890

20



Se enfría hasta 20°C, se filtra con succión el catalizador, se lava con metanol y se evapora hasta sequedad bajo vacío.

Se obtienen 0,5 g de producto que se redissuelve en 45 volúmenes de acetato de etilo. Se calienta a reflujo, se filtra en caliente, se reduce hasta pequeño volumen, se hiela y se obtienen 0,3 g de 11beta-hidroxi estrona, II, P.F. = 262-263°C; $\alpha_D^{20} = + 202^{\circ}5$ (c = 0,5%, en dioxano).

El producto es blanco, insoluble en agua y poco soluble en éter.

Ejemplo I: Preparación del 11beta-Hidroxi 17alfa-
-etinil estradiol, I, con R = H :

En 90 cm³ de alcohol amílico terciario, calentado hasta 70°C, se añaden bajo una corriente de nitrógeno, lentamente, 6,3 g de potasio, se agita durante treinta minutos manteniendo la temperatura a 70-80°C; se enfría después hasta la temperatura ambiente, y se añaden 30 cm³ de dioxano. Se hace burbujear acetileno por esta solución durante una hora y cuarto; el acetiluro de potasio formado permanece en solución, se introduce entonces, agitando, una solución de 2,6 g de 11beta-hidroxi estrona, II, en 50 cm³ de dioxano, se eleva la temperatura, se deja que retorne lentamente hacia los 20°C, y se mantiene durante cuatro horas a esta temperatura con burbujeo de acetileno y barrido con nitrógeno, continuando la agitación. Al cabo de este tiempo se interrumpe el burbujeo de acetileno, se añaden 25 cm³ de ácido acético diluido, y se vierte la solución en 600 cm³ de agua. Se extraen las fases acuosas con éter, se lavan las soluciones etéreas reunidas con una so

300890



lución acuosa al 10% de carbonato sódico y, después, con agua hasta neutralización. La solución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo nitrógeno el 3,11beta, 17beta-trihidroxi 17alfa-etinil delta 1,3,5(10)-estratrieno, I, con R = H, se cristaliza, se hiela, se filtra con succión y se seca, obteniéndose así 1,9 g de producto sólido, incoloro, que funde a 294°C, /alfa/ $\frac{20}{D} = +69^\circ \pm 1$ (c = 1%, en dioxano).

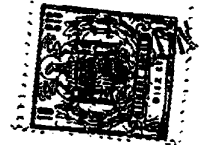
Análisis : $C_{20}H_{24}O_3 = 312,39$
 10 Calculado : C% 76,89 H% 7,74 O% 15,36
 Encontrado : 76,8 7,6 15,5

Espectro ultravioleta en etanol:

inflexión $\lambda = 220 \text{ m}\mu$ $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 218$
 15 inflexión $\lambda = 230 \text{ m}\mu$ $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 161$
 máximo $\lambda = 280 \text{ m}\mu$ $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 60$
 inflexión $\lambda = 286 \text{ m}\mu$ $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 55$
 En etanol + sosa N/10
 20 máximo $\lambda = 244 \text{ m}\mu$ $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 295$
 máximo $\lambda = 300 \text{ m}\mu$ $E_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 85$

La etinilación de la 11beta-hidroxi estrona, II, puede ser efectuada, también, con ayuda de un reactivo de Grignard. Se opera de la manera siguiente:
 25

Se hace burbujear una corriente de bromuro de metilo por una suspensión de 12,5 g de magnesio en 200 cm³ de éter anhidro a reflujo. A 120 cm³ de solución del magnesiano así obtenido, se añaden 270 cm³ de tetrahidrofurano, y se hace burbujear acetileno durante tres horas. Se
 30



obtiene una solución de bromuro de etinil magnesio, en la cual se introduce 1 g de 11beta-hidroxi estrona, II, en 40 cm³ de tetrahidrofurano.

Se calienta a reflujo la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno durante dos horas y, luego, después de enfriamiento, se añaden 150 cm³ de una solución saturada de cloruro de amonio. Se vierte en agua y se extrae con éter.

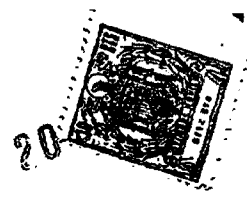
La evaporación de la solución etérea proporciona un residuo que tratado como se ha indicado más arriba, conduce al 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol, I, R = H, idéntico al producto descrito más arriba.

Ejemplo II: Preparación del éter metílico en 3 del 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol, I, con R = CH₃ :

El 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol, I, R = H, se disuelve bajo agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, en 5 volúmenes de alcohol de 95% y 2 volúmenes de sosa 2 N a la temperatura ambiente. Seguidamente, se calienta hasta 50-60°C y se introducen, rápidamente, 2,35 moléculas de sulfato de metilo. Al cabo de 3 minutos de agitación se repite, tres veces más, la adición de sosa 2 N y de sulfato de metilo. Finalmente, se añade 1 volumen de sosa 2 N y se agita otros 15 minutos. Se diluye con agua helada, se filtra con succión, se seca, y se obtiene el éter metílico en 3 del 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol, I, R = CH₃.

Ejemplo III: Preparación del 3-hexahidrobenczoato de 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol, I, con R = COC₆H₁₁ :

300890



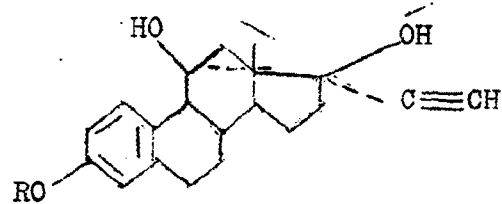
El 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol, I, R = H, se disuelve en 5 volúmenes de piridina, se añaden en frío y agitando 1,5 volúmenes de cloruro de hexahidrobenczoilo, y se deja en reposo durante veinticuatro horas a la temperatura ambiente. Seguidamente, se añade agua y, después, se extrae con cloroformo. Se seca la solución clorofórmica, se filtra y se expulsa el cloroformo. Se obtiene el 3-hexahidrobenczoato de 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol, I, R = $\text{COO}_6\text{H}_{11}$.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 12 de Junio de 1.963, bajo el número Pv 937.897 y 10 de Julio de 1.963, número PV 941.005, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

1º.- Procedimiento de preparación del 3,11beta, 17beta-trihidroxi 17alfa-etinil delta^{1,3,5(10)}-estradieno (u 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol); de sus éteres o de sus éteres de la fórmula general:



5

en la cual R representa hidrógeno, un resto de ácido orgánico carboxílico, o un radical alcohilo inferior, caracterizado porque se somete la 11beta-hidroxi estrona a la acción de un agente de etinilación, se obtiene el 11beta-hidroxi 17alfa-etinil estradiol, y se transforma, llegado el caso, en el éter o en el éster deseado.

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la etinilación se obtiene por acción de un acetiluro alcalino, tal como el de potasio.

3º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la etinilación se obtiene por acción de un halogenuro de etinil magnesio, tal como el ioduro, el bromuro o el cloruro.

4º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se somete el 3,11beta, 17beta-trihidroxi 17alfa-etinil delta^{1,3,5(10)}-estratrieno a la acción del sulfato de metilo, y se obtiene el éter metílico en 3 correspondiente.

5º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se somete el 3, 11beta, 17beta-trihidroxi 17alfa-etinil delta^{1,3,5(10)}-estradieno a la acción del cloruro de hexahidrobencóilo, y se obtiene el 3-hexahidrobencóato correspondiente.

6º.- Procedimiento de preparación del 3,11beta, 17beta-trihidroxi 17alfa-etinil delta^{1,3,5,(10)}-estratrie

30

3 1890



no.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

5

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

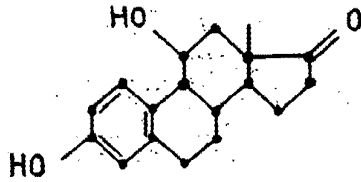
20 JUN 1964
Alfonso de Elizaburu
Por Rodas
[Handwritten signature]

300890

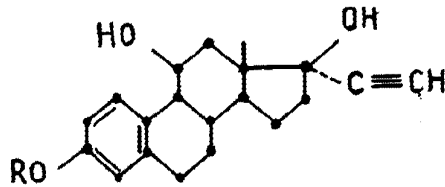
G.D.S.



20



II



I

300890

Alberto de Elzaburu
Por Poder