

307442



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 5410/E.

Memoria Descriptiva

sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ESTE-
ROIDE DE EFECTO OSTROGENICO".

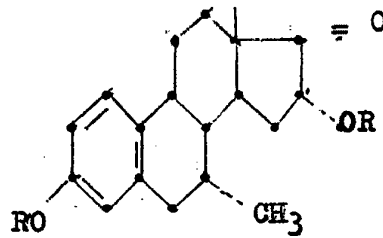
Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la
obtención del 7α -metilo- 16α -hidroxi-estron y de
sus 3,16-diacetato de la fórmula siguiente:



307442



5. donde R significa hidrógeno o un grupo acético. Estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Muestran en la rata hembra, en administración subcutánea, en el ensayo según Allen-Doisy (ceratinización de la vagina) un efecto estrogénico superior que los correspondientes compuestos 7-désmetílicos, con un efecto simultáneo ligero sobre el crecimiento del úterus (Ensayo seg. Eülbring-Burn).
10. Los compuestos se caracterizan también por un elevado efecto antigonadotrópico. Esta distribución especial de los mencionados efectos específicos de estos materiales estrogénicos los hacen especialmente adecuados para el tratamiento de las más distintas perturbaciones del ciclo, tales como dismenorreas y polomenorreas y en los fenómenos de desaparición en el climacterio.
- 15.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según un procedimiento preferente ; se parte del 7 α -metil-estron, éste se transforma en un 17-enolacilato, por ejemplo en el acetato enólico, el 7 α -metilo-estron-17-enolacilato-3-acilato obte-

20.



- nido se trata con un perácido fuertemente ácido, como el ácido metacloroperbenzoico, con lo que se obtiene el correspondiente 3,16-diacelato del 16 α -hidroxi-7 α -metilo-ostron, o con un perácido más débilmente ácido, tal como el ácido perbenzoico o pereftálico, y el 16,17 α -óxido-7 α -metilo- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3, 17-diaciloxi-ostratrieno así obtenido se isomeriza por ejemplo con ácido acético en presencia de cantidades catalíticas de un ácido fuerte, tal como por ejemplo ácido perclórico, al 3,16 α -diacelato del 16 α -hidroxi-7 α -metilo-ostron y este se saponifica, si se desea, bajo condiciones alcalinas benignas al 16 α -hidroxi-7 α -metilo-ostron y este último se acetiliza, si se desea.
- 5.
- 10.

- El 7 α -metilo-ostron se puede obtener según muestra solicitud Case 5410/1+2, nº de sol.6914/64 del 27.5.1964.
- 15.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan estos compuestos junto con materiales vehículo sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo oral, o parental.
- 20.

- Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma
- 25.



- glicoles polialquilénicos, colesteroína y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o toques. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1 -

15. Una solución de 1,0 g de 7 α -metilo-ostron en 10 ml de acetato isopropenílico se calienta hasta hervir después de agregar 0,625 ml de una solución de catalizador obtenida por mezcla de 0,4 ml de ácido sulfúrico concentrado con 20 ml de acetato isopropenílico. En el plazo de una hora se destilan 2,5 ml del disolvente, se agregan otros 10 ml de acetato isopropenílico y 0,625 ml de solución de catalizador y en el plazo de 2 horas se vuelven a destilar 9 ml de disolvente. La mezcla de reacción se enfría a 5°C,
20. se mezcla con una solución de 1,5 ml de piridina en 10 ml de éter, se diluye con éter y cloruro metilénico, 5:1, se lava neutro con solución de bicarbonato
- 25.



- sódico frío como el hielo y neutro con agua, las aguas de lavado se extraen consecutivamente con éter y las soluciones orgánicas secadas se evaporan en vacío al chorro de agua. El producto en bruto obtenido (1,5 g)
5. se cromatografía para su limpieza en silicagel. Con benzol se eluye el $\Delta^{1,3,5(10),16}$ -3,17-diacetoxi-7 α -metilo-ostratetraeno puro.
- 940 mg del $\Delta^{1,3,5(10),16}$ -3,17-diacetoxi-7 α -metilo-ostratetraeno cristalino así obtenido, se disuelven en 21 ml de cloroformo, se agregan 9 ml de ácido monoperftálico 0,48-molecular en éter y se deja reposar durante 18 horas a 20 $^{\circ}$. La mezcla de reacción se diluye con éter después de agregar 50 ml de agua, se separa la fase acuosa, se extrae ulteriormente con éter, las soluciones orgánicas se lavan con solución al 5% de yoduro potásico con solución al 15% de tiosulfato sódico, con solución de hidrogenocarbonato sódico y neutro con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. Se obtienen 1,02 g de $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3,17-diacetoxi-7 α -metilo-16,17-óxido-ostratrieno en bruto, que, después de disolver y precipitar dos veces de cloruro metilénico-éter de petróleo, suministra 422 mg del compuesto puro del P.F. 145-147 $^{\circ}$ C.
- 20.
25. 260 mg de este último compuesto se mezclan con 2,6 ml de una mezcla de 0,2 ml de ácido perclórico al 70% y 9,8 ml de ácido acético al 96% y se agita du-



- rante una hora a 20°. La solución de reacción, ligeramente teñida de verde, se diluye con agua, se extrae con éter, se lava dos veces con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo y dos veces con agua,
5. se seca y el éter se evapora en vacío. El producto en bruto obtenido (254 mg) se compone de una mezcla de Δ 1,3,5(10) - 3,16-diacetoxi- y 3,16 dihidroxi-7 α -metilo-17-oxo-estratrieno, que, o bien por acetilización en piridina-anhidro acético se unifica, o bien
10. por cromatografía se separa en cuarenta veces su cantidad en silicagel. El diacetato arriba mencionado se eluye con benzol. Esta muestra, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-éter-éter de petróleo, un P.F. de 138-139°. $[\alpha]_D^{20} = + 126 \pm 2$.
15. El material de partida se obtiene por ejemplo como sigue:
- A una solución de 250 mg de litio en una mezcla de 4,6 g de difenilo y 25 ml de tetrahidrofurano se agregan 0,55 ml de metano difenílico y 1 g de 3-
20. oxo-7 α -metilo-17-etilenodioxi- Δ 1,4-androstadieno enjuagado ulteriormente con 5 ml de tetrahidrofurano. Después de hervir durante dos horas agitando en corriente de nitrógeno se enfría con una mezcla de hielo-metanol y se mezcla con 2,5 g de cloruro amónico.
25. De esta manera se descolora la solución. 10 minutos más tarde se mezcla con 7,5 ml de agua y con benzol. Después se lava con solución de sal común diluida,



- se extrae ulteriormente con benzol, se seca y se evapora en vacío. El residuo se mezcla con 30 ml de ácido acético al 90% y el matraz llenado con nitrógeno se calienta en el plazo de 25 minutos de 60° a 80°.
5. Después se evapora en vacío y esta operación se repite otra vez con benzol. El residuo se cromatografía en 30 g de óxido de aluminio (actividad II). Con benzol se eluye el 7 α -metiloostron del que, después de disolver y precipitar de una mezcla de cloruro metilénico-éter, se obtienen 350 mg. Este funde a 233-236°, no muestra con un preparado de comparación auténtico ninguna reducción del punto de fusión y tiene además un espectro infrarrojo idéntico.
- 10.

EJEMPLO 2 -

15. 1 g de 7 α -metilo-ostron se disuelve en 10 ml de anhídrido acético bajo adición de 150 mg de ácido p-toluenosulfónico la mezcla se calienta durante 2 horas a 100° y la solución enfriada se vierte sobre agua de hielo. Después de extraer con éter y lavar neutro el extracto con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo y agua, secar y evaporar el mismo se obtienen 1,4 g de Δ 1,3,5(10),16 -3,17-diacetoxi-7 α -metilo-ostretetraeno en bruto.
- 20.

- Este se disuelve en 50 ml de cloruro metilénico, la solución se mezcla con 650 mg de ácido m-cloro-perbenzoico y se deja reposar durante 3 horas a 20°. Después de la elaboración usual se obtienen 1,4 g del 16,17 α -epóxido correspondiente. Este compuesto se di-
- 25.



- suelve en 20 ml de ácido acético glacial, que contiene 0,5 ml de ácido perclórico, la solución se deja reposar durante $1 \frac{1}{2}$ horas a temperaturas ambiente, se diluye entonces con agua y se extrae con éter. La capa orgánica se lava con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. Se obtienen así 1,3 g de $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3,16 α -diacetoxi-7 α -metilo-oxo-ostriatrieno en bruto; Bandas infrarrojos entre otras en 5,72, 5,76, 6,25, 8,10, 8,25, y 9,76 μ m.

El 7 α -metilo-ostron, que sirve como material de partida, se puede obtener también de la manera siguiente:

- Una solución de 500 mg de Δ^4 -3-oxo-7 α -metilo-17 β -acetoxi-19-nor-androsteno en 4 ml de dioxano abs. 0,8 ml de éster etílico del ácido o-fórmico y 0,04 ml de etanol abs., se mezcla con una solución de 0,25 ml de ácido sulfúrico concentrado en 5 ml de dioxano y se agita durante 20 minutos a 20°. Después de agregar 0,5 ml de piridina se evapora el disolvente en vacío al chorro de agua y en alto vacío, el residuo se mezcla con agua y éter, la capa orgánica se lava nuevamente con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. Se obtienen 590 mg de un aceite amarillo, del que por cromatografía en óxido de aluminio neutro (actividad II) se obtienen 303 mg de $\Delta^{3,5}$ -3-etoxi-7 α -metilo-17 β -acetoxi-19-nor-androstadieno cristalino.



El compuesto muestra en el espectro infrarrojo, entre otras, bandas en 5,80, 6,00, 6,15, 8,10, 8,03, 9,60 y 9,75 μ . Sin ulterior limpieza se disuelven directamente en 10 ml de acetona, se mezcla con una solución de 180 mg de acetato sódico en 1,3 ml de agua, se enfría a unos -15° y la mezcla se agita, después de agregar 255 mg de N-bromo-Succinimida y 0,2 ml de ácido acético glacial, durante 2 horas a -15 hasta -20° .

5. A la mezcla de reacción se agregan consecuti-
10. vamente una solución de 300 mg de yoduro potásico en 1,5 ml de agua y 400 mg de tiosulfato sódico en 2 ml de agua, la mezcla se diluye con éter, la capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El Δ^4 -3-oxo-6-bromo-17 β -acetoxi-
15. 19-nor-androsteno en bruto obtenido se disuelve en 5 ml de acetona y después de agregar 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado se hierve durante 2 horas al reflujo. La elaboración usual suministra 17-acetato del 7 α -metilo-estradiol amorfo que, en el espectro
20. infrarrojo, muestra entre otras bandas en, 2,82, - 5,80, 6,20 (6,32), 6,68, 8,07, 9,60 y 9,75 μ .

- 1,7-g del compuesto así obtenido se disuelven en una mezcla de 4 ml de dihidropirano y 4 ml de tetrahidrofurano y la solución se deja reposar después
25. de agregar 0,1 ml de oxiclорuro fosfórico, durante 15 minutos bajo exclusión de humedad. Se vierte entonces la mezcla de reacción sobre 100 ml de agua de hielo



- y 35 ml de solución de bicarbonato sódico saturada y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava neutro con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El aceite incoloro obtenido (2,10 g)
5. se disuelve a continuación en cloruro metilénico y se filtra a través de 30 veces su cantidad de óxido de aluminio (actividad I). El $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3-tetrahidropirani-7 α -metilo-17 β -acetoxi-ostatrieno (1,76 g) obtenido muestra en el espectro infrarrojo, entre otras,
10. bandas en 5,78, 6,23, 6,71, 8,20, 9,00, 9,74, 9,85 y 10,40 μ .

- Se somete sin ulterior limpieza a la saponificación. Para esta finalidad se disuelve en 100 ml de metanol, se agrega una solución de 2,94 g de carbonato potásico en 10 ml de agua y la mezcla, agitada, se hierve durante 15 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfría a continuación, agitando fuertemente se vierte sobre 350 ml de agua, el producto en bruto cristalizado se filtra en vacío, se lava
15. con agua, se recibe en éter, la solución se agita una vez con agua, se seca y agregando 3-5 gotas de piridina se evapora en vacío al chorro de agua. El $\Delta^{1,3,5(10)}$ -3-tetrahidropirani-7 α -metilo-17 β -hidroxiostratrieno cristalino en bruto obtenido (1,52 g) se
20. disuelve en 15 ml de acetona, la solución se enfría a 0 $^{\circ}$, se mezcla agitando y enfriando con 1,3 ml de una solución 8-n de ácido crómico en ácido sulfúrico di-
- 25.



luído y después de aprox. 1 minuto con 3 g de acetato sódico. Después se diluye la mezcla de reacción con agua y éter, la capa acuosa se separa y se extrae ulteriormente con éter.

5. La solución orgánica se lava con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo y neutro con agua, se seca y se evapora en vacío al chorro de agua. El producto en bruto obtenido da, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-éter y cromatografía
10. de las lejías madre, en total 1,10 g de éter 3-tetrahidropirranílico del 7 α -metilo-ostron puro del P.F. 157-159 $^{\circ}$ (espectro IR: Bandas, entre otras, en 5,78, 6,24, 6,72, 8,36, 8,93, 9,35, 9,66 y 10,34 μ).
15. Una suspensión de 385 mg del compuesto obtenido en 12 ml de ácido acético al 70% se calienta a continuación durante 15 minutos agitando a 60 $^{\circ}$. La substancia se disuelve y después de breve tiempo empieza a precipitarse el producto formado. La mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con éter-cloruro metilénico (4:1). La capa orgánica lavada con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo y con solución de sal común saturada, después de secar y evaporar en vacío al chorro de agua, 293 mg de 7 α -metilo-ostron que, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-metanol, funde a 230-231 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = + 147^{\circ}$ (c = 1,0).
20. La capa orgánica lavada con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo y con solución de sal común saturada, después de secar y evaporar en vacío al chorro de agua, 293 mg de 7 α -metilo-ostron que, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-metanol, funde a 230-231 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = + 147^{\circ}$ (c = 1,0).
25. La capa orgánica lavada con solución de bicarbonato sódico frío como el hielo y con solución de sal común saturada, después de secar y evaporar en vacío al chorro de agua, 293 mg de 7 α -metilo-ostron que, después de disolver y precipitar de cloruro metilénico-metanol, funde a 230-231 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = + 147^{\circ}$ (c = 1,0).



EJEMPLO 3 -

80 mg de Δ 1,3,5 (10) -3,16-diacetoxi-7 α -meti-

- lo-17-oxo-estratrieno se suspenden en 4 ml de metanol. se mezcla con 1 ml de una solución acuosa al 10% de bicarbonato potásico y se hierve al reflujo durante 7 minutos. La solución clara se concentra a continuación por evaporación en vacío al chorro de agua y el producto que se precipita después de agregar agua, se filtra y se lava con agua. Se disuelve en mezcla de cloruro metilénico-éter 1:1, la solución se seca y agregando éter de petróleo se concentra por evaporación. De la solución enfriada cristalizan 50 mg de Δ 1,3,5(10) -3,16 α -dihidroxi-7 α -metilo-17-oxo-estra-
- 5.
- 10.
- 15.

$$[\alpha]_D^{20} = + 157 \pm 3.$$

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con números y fechas siguientes: n^o 15.945/63 de 24 de diciembre de 1963, n^o 6.914/64 de 27 de mayo de 1964, y n^o 15896/64 de 9 de diciembre de 1964, adjúndose
- 20.
- 25.



por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:

5. "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ESTEROIDE DE EFECTO OSTROGENICO"; caracterizándose por lo siguiente:

1^a.- Procedimiento para la obtención de un esteroide de efecto ostrogénico, concretamente el 7 α -metilo-16 α -hidroxi-ostron- y su 3,16-diacetato, caracterizado porque el 7 α -metilo-ostron se transforma en un acilato 17-anólico, el 7 α -metilo-ostron-17-enolacilato-3-acilato se trata con un perácido fuertemente ácido, o con un perácido mas ligeramente ácido, un 16,17-óxido-7 α -metilo- Δ 1,3,5(10) -3-,17-diaciloxi-ostrieno, en caso dado obtenido, se isomeriza al 3,16-diacelato del 7 α -metilo-16 α -hidroxi-ostron y, si se desea, éste se saponiza bajo condiciones benignas alcalinas y, si se desea, el 7 α -metilo-16 α -hidroxi-ostron obtenido se acetiliza.

20. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el 7 α -metilo-ostron se transforma en el acetato 17-enólico.

25. 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el 7 α -metilo-ostron-17-enolacetato-3-acetato se trata con ácido metacloro-perbenzoico.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación



1, caracterizado porque el 7 α -metilo-ostron-17-enolacetato-3-acetato se trata con ácido perftálico.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación

1, caracterizado porque el 16,17- óxido-7 α -metilo-
5. Δ 1,3,5(10) -3,17-diacetoxi-ostratrieno se isomeriza con ácido acético glacial en presencia de cantidades catalíticas de un ácido fuerte al 3,16-diacetato del 7 α -metilo-16 α -hidroxi-ostron.

6^a.- Procedimiento según la reivindicación

10. 1, caracterizado porque un 3,16-diacetato del 7 α -metilo-16 α -hidroxi-ostron se saponiza con bicarbonato de alcali acuoso al 7 α -metilo-16 α -hidroxi-ostron, libre.

7^a.- Procedimiento según la reivindicación

15. 6, caracterizado porque el 3,16-diacetato del 7 α -metilo-16 α -hidroxi-ostron se saponiza con bicarbonato sódico.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación

20. 1, caracterizado porque el 7 α -metilo-16 α -hidroxi-ostron se acetiliza con anhídrido acético y piridina o con cloruro acetílico y piridina.

9^a.- Procedimiento para la obtención de un

esteroide de efecto estrogénico; tal y como queda descrito substancialmente en la presente Memoria.



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

Madrid,

22 DIC. 1984

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODEF