



308015

P A T E N T E
D E
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ESTRADIOL",
a favor de la firma alemana E. MERCK A.G., domiciliada en
Darmstadt (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

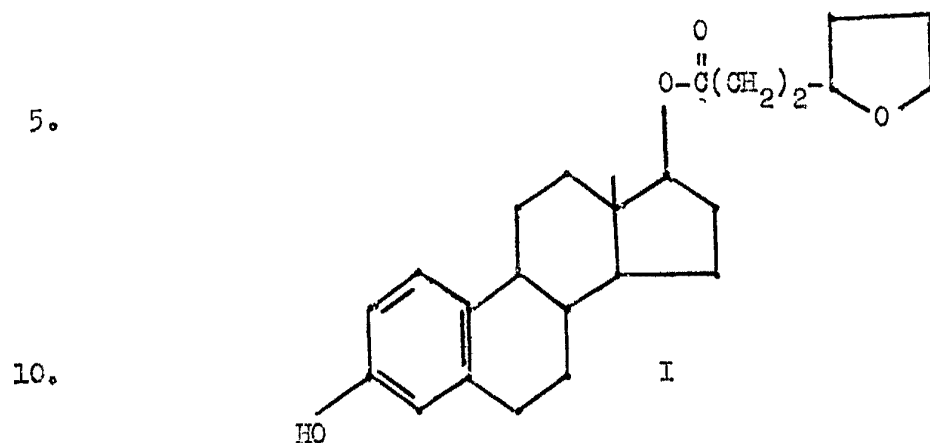
La presente invención se refiere a un nuevo proce-
dimiento para la preparación de los 17- $\sqrt{\text{tetrahydrofuryl}}$ -(2)-
alquilcarboxil $\sqrt{\text{7}}$ -estroles, que son sustancias con actividad
estrógena muy buena, enérgica y duradera, preferibles a otras
5. sustancias análogas, por ejemplo, el propionato de 17-beta-
-ciclopentil-estradiol y otras, aún menos activas.

Forma objeto de la invención un procedimiento para
la preparación de estradiol-derivados de acuerdo con la

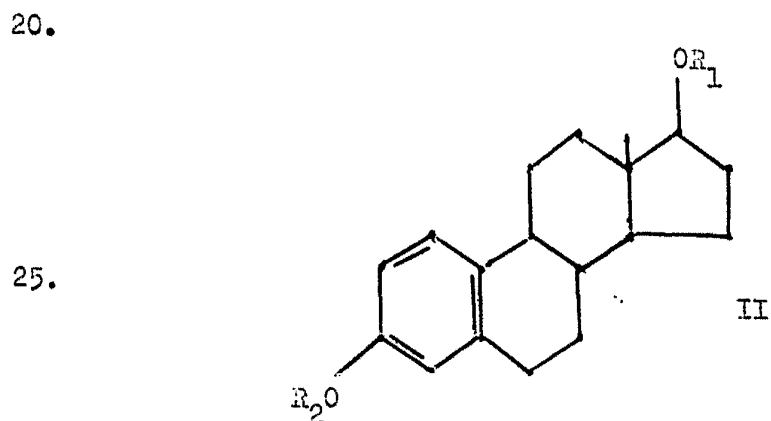


303015

fórmula genérica I:



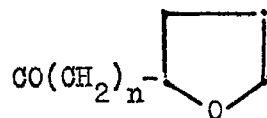
15. donde "n" es un número entero comprendido entre 1 y 3 inclusive
que consta en tratar un producto de partida de acuerdo con
la fórmula genérica II:





308015

donde R_1 es un radical del grupo: H



5. radical de ácido

R_2 es un radical del grupo: H

radical de ácido

radical de éter

10. con un reactivo adecuado, bajo una temperatura adecuada, que puede variar entre 0 y 150°C, y por un tiempo conveniente, que por lo general está comprendido entre un minuto y cuarenta y ocho horas.

Como reactivos adecuados pueden ser considerados,

15. p.e., un ácido omega-tetrahydrofuril-(2)-alquil-carboxílicos con 6 hasta 8 átomos de carbono, o un derivado de este ácido, que sea adecuado para la esterificación o transesterificación, como p.e. un cloruro, un anhídrido, o un éster alifático inferior, como p.e. el éster metílico o etílico del ácido susodicho.

20. Entre los ácidos omega-tetrahydrofuril-(2)-alquil-carboxílico con 6 hasta 8 átomos de carbono, son especialmente convenientes el ácido tetrahydrofuril-(2)-acético, el ácido beta-tetrahydrofuril-(2)-propiónico, y el ácido gamma-tetrahydrofuril-(2)-butírico.

25. Mediante tratamiento con uno de estos agentes esterificantes o transesterificantes, bajo una temperatura de 15 hasta 150°C y por un tiempo de 2 hasta 48 horas, los productos de partida de acuerdo con la fórmula genérica II, con $R_1 = \text{H}$ o radical ácido y $R_2 = \text{H}$ son transformados en los deseados 17-ésteres de estradiol de acuerdo con la fórmula genérica I. Al usar como

302015



- medio esterificante un ácido omega-tetrahidrofuril-(2)-alquil-carboxílico no combinado, es conveniente hacer desarrollar la reacción en un disolvente orgánico inerte, como el benceno o el tolueno, así como, eventualmente, en presencia
5. de catalizadores ácidos, como el ácido p-toluen-sulfónico o el trifluoruro de boro. Además, también es oportuno alejar mediante destilación azeotrópica el agua que se desprende durante la reacción. Al usar como agente esterificante un halogenuro de ácido, p.e., el cloruro de omega-tetrahidrofuril-
10. -(2)-propionilo, es posible tratar el estradiol, por un tiempo determinado, como una mezcla del halogenuro y una base, como p.e. sosa cáustica diluida o piridina, eventualmente en presencia de un disolvente inerte, como el benceno, o con calentamiento, o ambos. Esta reacción proporciona,
15. como producto secundario, el 3,17-diéster de estradiol, que luego es separado desde el 17-monoéster deseado mediante cualquier procedimiento adecuado, p.e. por cristalización, cromatografía, etc. Como agente esterificante, también puede ser usado el anhídrido de un ácido omega-tetrahidro-
20. furil-(2)-alquilcarboxílico, que es usado oportunamente en presencia de una base, como p.e. sosa cáustica diluida o piridina, eventualmente en un disolvente orgánico inerte, como el benceno. Es oportuno completar la transformación mediante calentamiento de la mezcla de reacción, eventualmente
25. hasta alcanzar el hervor. La esterificación también puede ser obtenida por transesterificación del estradiol con un éster alifático inferior del ácido omega-tetrahidrofuril-(2)-alquilcarboxílico. Este éster también puede ser aprovechado como disolvente, pero aún es posible hacer desarrollar la reacción en presencia de otro disolvente inerte, cuyo punto

307015



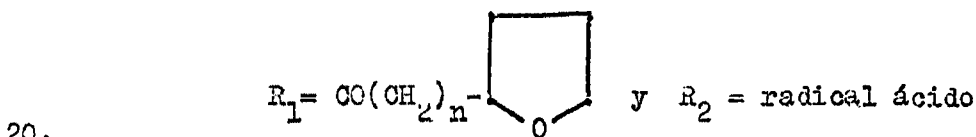
de ebullición se encuentre oportunamente más arriba del punto de ebullición del alcohol básico correspondiente al éster usado, o que forme con este alcohol una mezcla que hierva en forma azeotrópica. El alcohol alifático inferior que

5. se forma durante esta transesterificación es eliminado de la mezcla reaccional por destilación, modificando el equilibrio de la mezcla a favor del deseado éster del estradiol, es decir, del 17- ω -tetrahydrofuryl-(2)-alkyl-carboxyl-estrol. A pesar de que esta reacción ya acontezca a la temperatura ambiente, sin embargo es conveniente calentar la

10. mezcla reaccional, a fin de que ella se desarrolle mejor.

De acuerdo con la presente invención, también es posible usar, para la preparación de los deseados ésteres de estradiol de acuerdo con la fórmula genérica I, sustancias

15. de partida de acuerdo con la fórmula genérica II, en las cuales sean



y tratarlas con un agente saponificante. Estas sustancias, que son 3,17-diésteres de estradiol, pueden ser parcialmente

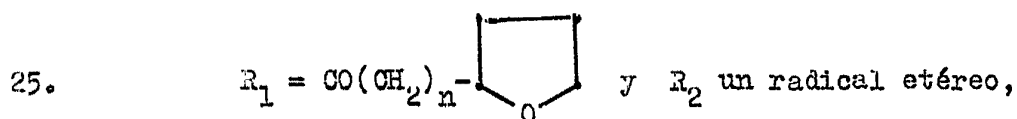
25. hidrolizadas en posición 3, debido al hecho de que los fenolésteres se saponifican con mayor facilidad de los ésteres de alcoholes secundarios. La saponificación es efectuada de preferencia por tratamiento con un álcali, como el bicarbonato sódico o una sal, como el carbonato sódico o el acetato sódico, o también con un ácido, como el ácido sulfúrico o clorhídrico



302015

- diluido. La reacción es hecha desarrollar preferiblemente en una mezcla de agua y acetona o un alcohol alifático inferior, o también en presencia de un alcohol alifático inferior únicamente. En general, es oportuno usar condiciones suaves, de manera de no descomponer al mismo tiempo también el grupo acilo en 17; por esta razón, es oportuno efectuar la reacción a la temperatura del ambiente. Sin embargo, un leve calentamiento no es dañino para el desarrollo de la reacción. Los límites de temperatura dentro de los cuales la reacción puede ser hecha desarrollar se encuentran entre los 0 y los 30°C, y la duración de la reacción, en estas condiciones, varía entre 2 y 48 horas. Esteres adecuados para la ejecución de esta reacción son, p.e., el 3-acetato, el 3-benzoato o el 3-p-toluensulfonato de 17- ω -tetrahydrofuryl-(2)-alquilcarboxyl-estradiol, así como un 3-17-bis- ω -tetrahydrofuryl-(2)-alquilcarboxyl-estradiol. Además, también es posible ejecutar una descomposición reductiva parcial de un tal diéster, p.e. mediante el tetrahydroaluminato de litio.
5. 10. 15.

- También es posible, de acuerdo con el procedimiento según el invento, obtener el producto final deseado de acuerdo con la fórmula genérica I, al tratar una sustancia de partida de acuerdo con la fórmula genérica II, en la cual sean
- 20.



con un agente apto para descomponer éteres, como p.e. un ácido mineral en solución alcohólica o acuoso-alcohólica apto para efectuar la hidrólisis ácida. Es oportuno trabajar bajo calen-



303015

- tamiento, ya suave, ya fuerte, de la mezcla de reacción, y dejaría reaccionar por un tiempo de un minuto hasta 48 horas a una temperatura de 10 hasta 50°C. En general, es oportuno conservar condiciones tales como para no descomponer
5. al mismo tiempo también el grupo 17-acilo, y es ventajoso usar, en posición 3, radicales de éteres que se dejen descomponer con facilidad, como p.e. los éteres 3-metoxi-metílico, 3-tetrahidro-piránílico, 3-trifenil-metílico, o 3-bencílico, u otros análogos.
10. Compuestos de partida que contengan radicales de éteres del tipo del éter 3-bencílico también pueden ser descompuestos hidrogenolíticamente, La descomposición hidrogenolítica es ejecutada por tratamiento mediante hidrógeno activado mediante catalizadores. Como catalizadores pueden
15. ser usados los catalizadores comunes, como los de metales nobles (preciosos), el níquel de Raney, o el cobalto de Raney. Los catalizadores pueden ser aprovechados bajo la forma de óxidos, o de aceptores, o de polvos metálicos, u otras adecuadas. Por ejemplo, es posible usar el óxido de paladio
20. o el negro de platino. Es aconsejable trabajar en presencia de un disolvente inerte, como el metanol o el etanol. Para esta hidrogenación, las condiciones de la reacción no deben ser muy enérgicas, a fin de no dañar el anillo aromático A del estradiol.
25. Los productos de partida necesarios para la ejecución del procedimiento de acuerdo con el invento pueden ser obtenidos de manera conocida, p.e. por esterificación del estradiol o de un 3-éter de él, o por transesterificación de un 3-éster del estradiol.

308015



- Los productos obtenidos mediante el procedimiento de acuerdo con la invención son nuevos ésteres de estradiol aprovechables con ventaja como medicamentos en la medicina humana. En forma especial, ellos son adecuados para aplicación parenteral, ya subcutánea, ya intramuscular, de preferencia en medios oleosos grasos, como el aceite de maní o el aceite de oliva, los glicoles o sus éteres o ésteres, eventualmente mezclados con alcohol o eventualmente también agua, pudiendo ser los nuevos productos, ya disueltos, ya suspendidos en los medios susodichos. En forma especial, se ha mostrado muy adecuada a este efecto una mezcla de glicol propilénico, alcohol y agua, en la proporción de 1,5: 4,5 : 4. Las ampollas usadas para contener estas disoluciones o suspensiones tienen ventajosamente una cabida de 5 hasta 50 mg/ml y de preferencial 10 mg/ml de producto activo.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 1.

- 15 g de estradiol son disueltos en 500 ml de beta- $\sqrt[4]{\text{tetrahydrofuryl-(2)}}$ -propionato de metilo y luego de la agregación de 15 g de ácido p-toluensulfónico y 300 ml de ciclohexano, son calentados apenas hasta la ebullición y conservados así por 3 horas en atmósfera de nitrógeno. Durante este tiempo destilan 230 ml de la mezcla azeotrópica. Luego son agregados 300 ml más de ciclohexano y el conjunto es calentado por 1 1/2 hora más, destilando 200 ml más de mezcla. Luego de separado el disolvente en el vacío, el residuo es recristalizado dos veces desde metanol, obteniéndose 4 g de 17-beta- $\sqrt[4]{\text{beta'-tetrahydrofuryl-(2)}}$ -propionato de estradiol, con un punto de fusión de 191 hasta 193°C. Desde las lejías madres se pueden recobrar 2 hasta 3 g más del 17-éster.
- 20.
- 25.

300015



El éster beta- γ -tetrahydrofuril-(2)-própiónico de metilo es asequible por esterificación del ácido tetrahydrofuril-(2)-própiónico (véase "Org. Synth, año 1947, volumen 27, página 68).

5.

EJEMPLO 2.

Analogamente al ejemplo 1, mediante estradiol y éster metílico del ácido gamma- γ -tetrahydrofuril-(2)-butírico, es obtenido el éster butírico del 17-beta- γ -tetrahydrofuril-

10.

EJEMPLO 3.

1 g del éster β -bencílico del 17-beta- γ -tetrahydrofuril-(2)-propionato de estradiol es disuelto en una mezcla de 100 ml de etanol y 30 ml de tolueno e hidrogenado a la temperatura del ambiente, bajo agitación y en presencia de carbón de paladio, hasta el término de la absorción del hidrógeno. Luego de separar el catalizador por filtración, los disolventes son alojados en el vacío y el residuo es

15.

20.

EJEMPLO 4.

2,72 g de estradiol son disueltos en 30 ml de piridina seca y tratados, de a gotas y bajo enfriamiento, con 3,88 g de cloruro de ácido omega- γ -tetrahydrofuril-(2)-butírico (punto de ebullición: 100 hasta 105°). Luego de varias horas de reposo a la temperatura del ambiente, la mezcla reaccional es vertida en ácido clorhídrico diluido helado, y el diéster que precipita es alejado por aspiración y lavado con agua.

25.

A fin de saponificar parcialmente, el diéster crudo o



303015

bruto es disuelto en 500 ml de metanol con 1 g de acetato potásico, y calentado por 2 hasta 3 horas sobre baño de vapor. Luego, el disolvente es destilado extensivamente en el vacío, el residuo es recogido en éter y elaborado ulteriormente como de costumbre. Luego de recristalización desde metanol, es obtenido el 17-beta- $\overline{\gamma}$ -tetrahydrofuryl-(2)-butirato de estradiol.

El cloruro de ácido omega- $\overline{\gamma}$ -tetrahydrofuryl-(2)-butírico es obtenido desde el ácido omega-tetrahydrofuryl-(2)-butírico mediante calentamiento con cloruro de tionilo (véase "J. Am. Chem. Soc.", año 1953, volumen 75, página 1275).

EJEMPLO 5.

3,6 g de 3-benzoato de estradiol son disueltos en 150 ml de piridina seca. A esta solución es agregada gota a gota, con una temperatura no mayor de 10°, una solución de 1,86 g de acetilcloruro de tetrahydrofurylaceto en 10 ml de benceno seco. La mezcla es dejada en reposo toda la noche a la temperatura ambiente, luego diluida y extraída con éter. Luego de la elaboración acostumbrada, es obtenido el 3-benzoato-17-tetrahydro-furylacetato de estradiol.

El diéster crudo o bruto es suspendido en metanol y tratado a la temperatura ambiente con una solución de carbonato potásico en metanol acuoso al 90%. Oportunamente es usado un muy pequeño exceso de K_2CO_3 , calculado sobre la base de la cantidad necesaria para la saponificación del benzoato. La mezcla es agitada por 2 horas bajo la temperatura del ambiente y diluida con agua, y luego es aislado de manera usual el 17-beta-tetrahydrofuryl-acetato de estradiol.

309015



El ácido tetrahydrofuril-(2)-acético necesario es obtenido desde el 2-bromometil-tetrahydrofurano por tratamiento con cianuro sódico y saponificación del nitrilo formado. Para la preparación del cloruro, el ácido es tratado de manera conocida con cloruro de tionilo.

= . =

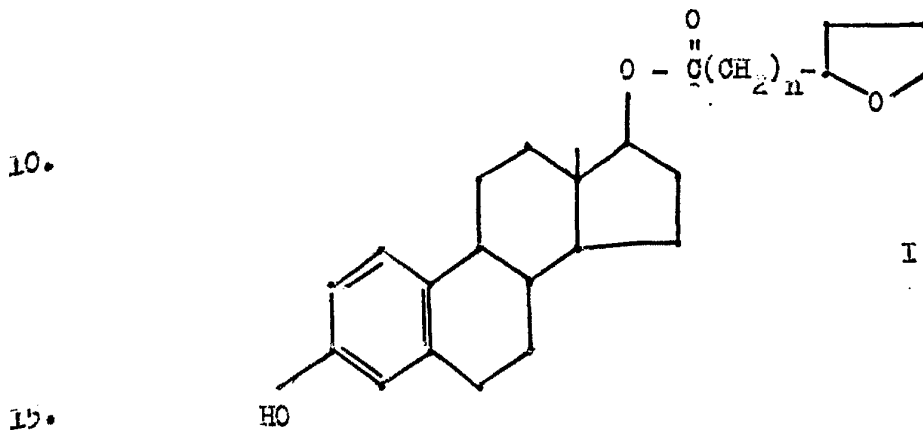


308015

NOTA

Descrito el invento lo que se declara como no divulgado ni practicado en España, comprende las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Procedimiento para la preparación de ésteres de estradiol, de acuerdo con la fórmula genérica I:



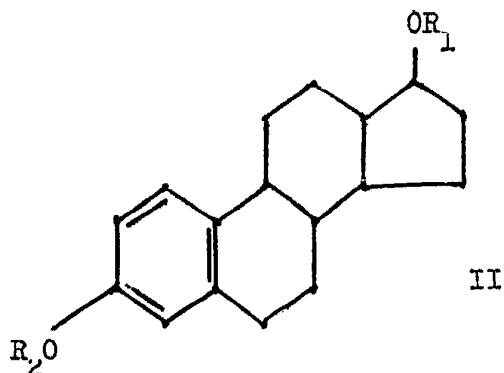
donde "n" es un número entero comprendido entre 1 y 3 inclusive

20. caracterizado por tratar un producto de partida de acuerdo con la fórmula genérica II:



300015

5.



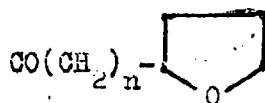
10.

donde

R_1 es un radical del grupo:

H

15.



radical de ácido

R_2 es un radical del grupo:

H

20.

radical de ácido

radical de éter

25.

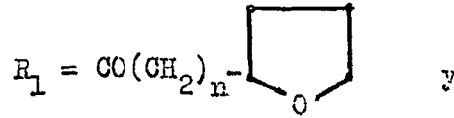
con uno de los reactivos siguientes: compuesto contenedor del radical omega-tetrahidro-furil(2)-alquil-carboxílico; agente saponificante suave; agente reductor; agente ácido; llevarlo a una temperatura comprendida entre 0 y 150°, conservarlo bajo esta temperatura por un lapso de tiempo variable entre 1 minuto y 48 horas, y separar el producto según la fórmula I así obtenido.



303015

2. Procedimiento para la preparación de ésteres de estradiol, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por usar un producto de partida en el cual R_1 sea una sustancia del grupo: H, radical de ácido; y R_2 sea H; y un reactivo
5. contenedor de un omega-tetrahidro-furil-alkil-carboxilo, calentar el conjunto hasta una temperatura comprendida entre los 15 y los 150°C, conservarlo a esta temperatura por un lapso de tiempo de 2 hasta 48 horas, y separar el producto así obtenido.
- 10.
3. Procedimiento para la preparación de ésteres de estradiol, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por usar un producto de partida en el cual sea
- 15.
- $$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_n - \text{C} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \quad \text{y}$$
- R_2 un radical de ácido;
- y un reactivo saponificante alcalino, conservarlos a una
20. temperatura comprendida entre los 0° y los 30° por un lapso de tiempo variable entre 2 y 48 horas, y luego separar el producto así obtenido.
4. Procedimiento para la preparación de ésteres
25. de estradiol, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por usar un producto de partida en el cual sea

300015



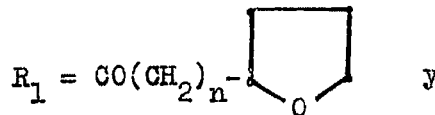
5. R_2 un radical de ácido;

y un reactivo saponificante ácido, conservarlos a una temperatura comprendida entre los 0° y los 30° por un lapso de tiempo variable entre 2 y 48 horas, y luego separar el producto así obtenido.

10.

5. Procedimiento para la preparación de ésteres de estradiol, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por usar un producto de partida en el cual sea

15.



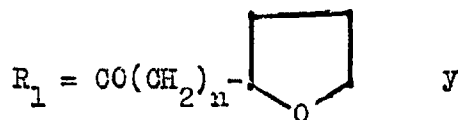
20. R_2 un radical de ácido;

y un reactivo saponificante formado por una sal, conservarlos a una temperatura comprendida entre los 0° y los 30° por un lapso de tiempo variable entre 2 y 48 horas, y luego separar el producto así obtenido.

25.

6. Procedimiento para la preparación de ésteres de estradiol, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por usar un producto de partida en el cual sea

303015



R_2 un radical de ácido;

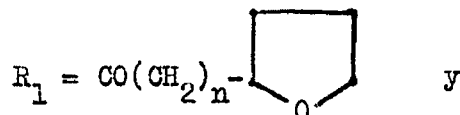
5.

y un reactivo saponificante constituido por tetrahidroaluminato de litio, conservarlos a una temperatura comprendida entre los 0 °C y los 130 °C por un lapto de tiempo variable entre 2 y 48 horas, y luego separar el producto así producido.

10.

7. Procedimiento para la preparación de ésteres de estradiol, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por usar un producto de partida en el cual sea

15.



20.

R_2 un radical de éter,

e hidrógeno activado mediante catalizador, y conservarlos a una temperatura comprendida entre los 0 y los 130°C por un lapso de tiempo de entre 2 y 48 horas, separando por fin el producto obtenido.

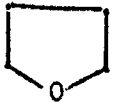
25.

8. Procedimiento para la preparación de ésteres de estradiol, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por usar un producto de partida en el cual sea

= 17 =

300015



$R_1 = \text{CO}(\text{CH}_2)_n -$  y R_2 un radical éter y un ácido mineral hidrolizado, conservando el conjunto, por un lapso de tiempo de 1 minuto hasta 48 horas a una temperatura comprendida entre los 10 y los 50°C, y al final separar el producto de acuerdo con la fórmula I así obtenido.

5.

9. Procedimiento para la preparación de ésteres de estradiol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 páginas foliadas y escritas a

10. máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de enero de 1965.

p. a.

JAIMÉ ICERNA

P. P.