



300 0246

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN ÉSTER DE ESTRADIOL", a favor de la firma alemana E. MERCK A.G. domiciliada en DARMSTADT (Alemania).

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La invención se refiere a un procedimiento para preparar el 17-p-tercibutilbenzoato de estradiol, desconocido hasta ahora. Dicho éster posee una acción estrógena fuerte y sostenida, que es mejor y más prolongada que la de los derivados de estradiol de reserva existentes en el comercio, como por ejemplo el 17beta-ciclopentil-propionato de estradiol, que pertenece a los compuestos de máxima actividad de esta clase de substancias. La actividad del nuevo éster es, asimismo,



3 09246

casi 100 veces mayor que la actividad estrógena de reserva del conocido 17beta-butiril-acetato de estradiol.

5. Son objeto de la invención, los procedimientos para preparar el nuevo éster de estradiol que consisten: o bien en esterificar el estradiol de la manera ya conocida, con ácido p-tercibutilbenzoico o con un derivado de dicho ácido, apropiado para esterificar, o bien en liberar, del modo ya conocido, por hidrólisis o por
10. reducción, el grupo hidroxílico en posición 3, de un 3-éster o 3-éter de 17-p-tercibutilbenzoato de estradiol.

15. La esterificación del estradiol puede efectuarse según métodos de por sí conocidos con el mismo ácido p-tercibutilbenzoico libre, o con un derivado apropiado de dicho ácido, por ejemplo, con su cloruro o su anhídrido, o por transesterificación partiendo del éster alifático inferior del ácido p-tercibutilbenzoico, por ejemplo el éster metílico o el etílico.

20. Si como agente de esterificación se emplea el ácido p-tercibutilbenzoico libre, se trabaja convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como benceno o toluol, así como eventualmente en presencia de catalizadores ácidos como el ácido p-toluolsulfónico o
25. el trifluoruro de boro. Es ventajoso separar por des-



3 09246

tilación azeotrópica el agua formada en la reacción.

5. Si como agente de esterificación se emplea un halogenuro de ácido, por ejemplo, cloruro de p-tercibutilbenzoilo, se puede tratar el estradiol, durante algún tiempo con una mezcla del halogenuro y una base, por ejemplo, lejía de sosa diluida, o piridina, eventualmente en presencia de un disolvente inerte como benceno y/o bajo calentamiento. Como producto secundario se forma el 3, 17-diéster del estradiol; de este se separa el 17-monoéster del estradiol deseado, según métodos de por sí conocidos, por ejemplo, por cristalización o por cromatografía.

15 Como agente de esterificación puede usarse también el anhídrido o-tercibutilbenzoico, que se emplea ventajosamente en presencia de una base, por ejemplo lejía de sosa diluida o piridina, eventualmente en un disolvente orgánico inerte como benceno. Es ventajoso completar la transformación de la mezcla reaccional mediante calentamiento o ebullición.

20 La esterificación también puede efectuarse mediante transesterificación del estradiol con un éster alifático inferior del ácido p-tercibutilbenzoico. Puede emplearse este mismo éster como disolvente, aunque se puede trabajar también en presencia de un disolvente inerte, cuyo punto de ebullición conviene que sea más elevado que el de alcohol del que deriva el éster empleado. El alcohol alifático inferior for-

3 09246



5. mado en esta transesterificación es separado por destilación de la mezcla reaccionante, con lo cual el equilibrio es desplazado a favor de la formación del 17-p-tercibutilbenzoato de estradiol. La transesterificación tiene lugar ya, a temperatura ambiente, aunque practicamente es mejor trabajar bajo calentamiento.

Según la invención, se puede partir también de un 3-éster del 17-p-tercibutilbenzoato del estradiol. Dicho 3,17-diéster del estradiol, puede estar parcialmente hidrolizado en posición 3. Esta saponificación parcial se basa en el hecho de que los ésteres fenólicos son más fácilmente saponificables que los ésteres de los alcoholes secundarios. Se efectúa en una forma de por sí conocida, de preferencia mediante reacción con una base como bicarbonato sódico, carbonato potásico ó acetato potásico, o también, con un ácido como el sulfúrico o clorhídrico diluidos. Se trabaja ventajosamente en una mezcla de agua y acetona o un alcohol alifático inferior, o también solamente en presencia de un alcohol alifático inferior. En general, es conveniente operar en condiciones moderadas para no disociar también el grupo 17-acílico, por lo cual conviene también efectuar la reacción a temperatura ambiente. No obstante, un calentamiento moderado no es perjudicial. Esteres apropiados para esta reacción son por ejemplo el 3-acetato, 3-benzoato, o el 3-p-toluolsulfonato de 17-p-tercibutilbenzoato de estradiol o también el 3,17-bis-p-tercibutilbenzoato de estradiol. Puede efectuarse

10.

15.

20.

25.

3 09246



además, una disociación parcial reductora de tales di-
ésteres, por ejemplo, con tetra-hidroaluminato de li-
tio.

- Por otra parte, también es posible partir del
5. 17-p-tercibutilbenzoato de estradiol eterificado en po-
sición 3. La disociación de este éter se efectúa tam-
bien según procedimientos de por sí conocidos y bajo
condiciones tales, que el grupo 17-acílico no quede di-
sociado al mismo tiempo. Se emplean con ventaja, los
10. 3-éteres que son fácilmente dissociables, como son por
ejemplo el 3-metoximetil-, 3-tetrahidropiranyl-,
3-trifenilmetil-, o 3-bencil-éter. La disociación pue-
de realizarse por hidrólisis ácida, por ejemplo, con
un ácido mineral en solución acuoso-alcohólica o al-
15. cohólica. Es conveniente trabajar calentando la mezcla
reaccional.

- Los éteres del tipo del 3-benciléter pueden tam-
bién disociarse hidrogenolíticamente. La disociación
hidrogenolítica se efectúa por tratamiento con hidróge-
20. no activado catalíticamente. Como catalizadores pueden
entrar en consideración, los usuales, como los catalizadores
de metales nobles, pero también el níquel Raney y el cobal-
to Raney. Los catalizadores pueden estar presentes como
óxidos, como catalizadores soporte ó como catalizadores de
25. metales finamente divididos. Se puede emplear por ejemplo el
óxido de paladio o el musgo de platino. Se trabaja ventajosa-
mente en presencia de un disolvente inerte, como el metanol
o el etanol. En esta hidrogenación las condiciones de

3 09246



la reacción no deben ser demasiado fuertes para que el anillo A del estradiol no resulte atacado.

Los productos de partida necesarios para el procedimiento según la invención, pueden obtenerse según métodos de por sí conocidos por esterificación del estradiol o de un 3-éter o 3-éster del estradiol.

5.

El nuevo éster de estradiol, preparado según el procedimiento de acuerdo con la invención, puede utilizarse como medicamento en la medicina humana. Es apropiado de modo especial, para la aplicación parentérica, por ejemplo subcutánea ó intramuscular, de preferencia en aceites grasos como aceite de nueces o de oliva, glicoles ó sus éteres o ésteres, eventualmente en mezcla con alcohol y también disueltos o en suspensión en agua. Una mezcla de propilenglicol, alcohol y agua, en proporción 1,5:4,5:4, demostró ser muy apropiada.

10.

15.

EJEMPLOS

1. 5 g del 3-metoximetiléter de estradiol se disuelven en 50 cc de piridina anhidra y se mezclan con 3,25 g de cloruro de p-tercibutilbenzoilo. Se deja 24 horas en reposo a temperatura ambiente, precipita al verter sobre ácido sulfúrico diluído y se extrae con éter. Tras lavado y secado del extracto etéreo, se elimina el disolvente en vacío y el residuo recrista-

20.

25.



liza en metanol. El 3-metoximetiléter bruto del p-tercibutilbenzoato de estradiol funde a 98-100°C. Para disociar el enlace etéreo, se calienta durante un corto tiempo a la ebullición en etanol que contenga un 5. 5% de HCl concentrado, se diluye con agua y se extrae con éter. Tras elaboración usual, se obtienen 3,1 g de 17beta-(p-tercibutilbenzoato) de estradiol de punto de fusión 221-222°C.

10. La preparación de las materias de partida se efectúa del modo siguiente:

40 g de estrona se calientan durante 24 horas a reflujo en 1200 cc de tetrahydrofurano con 13,6 g de éter cloro-dimetílico y 12 g de hidróxido potásico (diluidos en 40 cc de agua). Se diluye con éter y 15. se lava varias veces con lejía de sosa diluida para eliminar la estrona transformada. Una vez lavado y seco, el residuo etéreo 3-metoxi-metiléter de estrona) de punto de fusión de 90-95°C, tras el lavado hasta neutralidad y secado se puede utilizar tal cual para 20. la reducción subsiguiente.

5 g de este residuo se disuelven en 120 cc de metanol. Esta solución se añade a gotas, en el intervalo de 10 minutos a una mezcla en agitación de 2 g de tetrahydroboranato sódico, 56 cc de metanol y 17 25. cc de agua. Se deja en reposo durante 4 horas a tem-



- peratura ambiente, se diluye con igual volumen de agua y se extrae con éter. Tras elaboración usual se obtiene el 3-metoxi-metiléter de estradiol como una resina clara, que por reposo prolongado queda solidificada en forma cristaliza.
- 5.
2. 5 g de estradiol se disuelven en 50 cc de piridina exenta de agua y se añaden 8 g de cloruro de p-tercibutil-benzoilo. Se deja en reposo durante la noche y se vierte sobre ácido sulfúrico diluído. El
10. aceite separado se recoge con éter y la solución se extrae varias veces con éter. Tras lavar y secar los extractos etéreos reunidos, se destila el disolvente en vacío.
- El residuo, sin más purificación, se fija en 800
15. cc de acetona. Se añaden 110 cc de ácido sulfúrico al 16% y se hierve durante dos horas a reflujo. Tras el enfriado se disuelve el éster, eventualmente separado por cristalización, mediante adición de éter. Se trata con agua, se extrae con éter y se trabaja del modo usual.
20. El 17-p-tercibutil-benzoato de estradiol obtenido funde a 219-221°C.
3. 1 g de 17beta-p-tercibutil-benzoato-3-bencil-éter de estradiol se disuelve en una mezcla de 100 cc de etanol y 30 cc de tolueno y se hidrogena en presencia



- de negro de paladio, a temperatura ambiente bajo sacudimiento hasta el fin de la absorción de hidrógeno. Tras filtrar el catalizador, se destila en vacío el disolvente y recristaliza el residuo en metanol. Punto de fusión 220°C.
- 5.
4. 3,8 g de 3-benzoato de estradiol se disuelven en 150 cc de benceno seco. A esta solución, a una temperatura que no exceda los 10°, se añaden en forma de gotas, 3,9 g de cloruro de p-tercibutil-bencilo. Se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con éter. Tras la elaboración usual se obtiene el 3-benzoato-17-p-tercibutilbenzoato de estradiol.
- 10.
- El diéster bruto se suspende en metanol y se trata a temperatura ambiente con una solución de carbonato potásico en metanol acuoso al 90%. De preferencia, se emplea solamente un pequeño exceso de CO_3K_2 sobre la dosis necesaria para la saponificación del benzoato. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con agua y se aísla del modo usual el 17-p-tercibutilbenzoato de estradiol. Punto de fusión 219-220°C.
- 15.
- 20.

= 10 = 3 09246



1965

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

5. 1. Procedimiento para la preparación de un éster de estradiol, caracterizado porque el estradiol, mediante tratamiento de forma de por sí conocida con ácido p-tercibutilbenzoico, o con uno de sus derivados adecuados para la esterificación, se transforma en el 17-p-tercibutilbenzoato, o porque un 3-éster o un 10. 3-éter del 17-p-tercibutilbenzoato de estradiol mediante tratamiento de forma de por sí conocida, con agentes hidrolizantes o reductores, se transforma en el 17-p-tercibutilbenzoato de estradiol.

2. Procedimiento para la preparación de un éster de estradiol.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y escritas a

= 11 =

3 09246



máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación correspondiente.

Madrid, a 11 FEB 1965

F. LERCK A.G.

5.

p.a.

JAIME ISERN

D. P.

MI.