

Gas G.231 + G.231/a



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

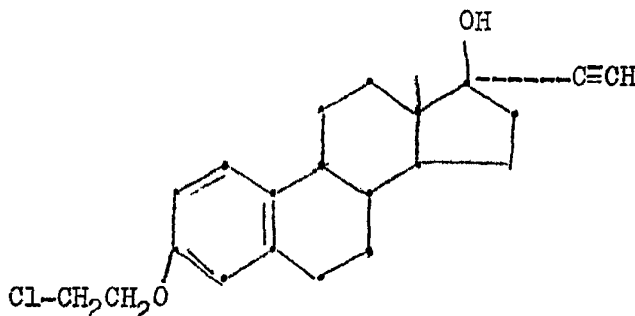
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 17ALFA-ETINIL-
DELTA^{1,3,5(10)}-ESTRATRIENO", a favor de la firma italiana
SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, residente en MILAN (Italia),
Largo G. Donegani 1-2.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de este invento es un procedimiento para pre-
parar un nuevo 3-éter halogenado de la serie del estreno.
Más particularmente, se describe el 3-(2'-cloroetoxi)-17alfa-
-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}estratrieno de la fórmula

5.



10.



El compuesto preparado por el procedimiento de este invento, a causa de su gran actividad estrógena, se emplea útilmente en campo humano como anticonvulsivo, particularmente apto para administración oral, y en el campo veterinario particularmente para el estímulo sexual de las hembras de los animales domésticos, además, coadyuva al tratamiento de ciertas infecciones del aparato genital femenino.

Según el procedimiento del invento, el 3-(2'-cloro-
-etoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrien-
10. no se prepara a partir del 17alfa-etinil-delta^{1,3,5(10)}-estratrien-
-3,17beta-diol, que primeramente se trata con un compuesto capaz de introducir el grupo hidroxietoxi en la posición 3 y luego se hace reaccionar en primer lugar con el cloruro de un ácido sulfónico y a continuación con cloruro de
15. litio, para obtener el correspondiente 3-(2'-cloro-etoxi)-
-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno. Más particularmente, el 17alfa-etinil-delta^{1,3,5(10)}-estratrien-3,17beta-diol se trata con carbonato de etileno en una solución en un alcohol terciario de un metal alcalino
20. como el sodio, el potasio o el litio. El exceso de reactivo se elimina por adición de álcali, y el compuesto obtenido se separa y se cristaliza en un disolvente apropiado, como el metanol, el éter etílico, la acetona o las mezclas de éstos con éter de petróleo, ciclohexano, cloroformo y cloruro de
25. metileno, o por cromatografía. El 3-(2'-hidroxietoxi)-



- 17 α -etinil-17 β -hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno
obtenido, disuelto en bases como la piridina o cloroformo
que contenga pequeñas cantidades de piridina, se trata con el
cloruro de un ácido sulfónico, como el ácido metansulfónico,
5. el ácido bencensulfónico o el ácido paratoluensulfónico, a
temperatura de -10° a +30°C, se extrae con un disolvente apro-
piado, que luego se evapora a presión reducida, y a continua-
ción el sulfonato obtenido se somete a reflujo con cloruro de
litio en un disolvente polar, como un alcohol alifático infe-
10. rior, y se extrae con un disolvente orgánico apropiado. El
residuo de la capa orgánica se purifica por cristalización en
disolventes como el metanol, el éter, la acetona o las mezclas
de éstos con éter de petróleo, ciclohexano, cloroformo o
cloruro de metileno, o por cromatografía.
15. El compuesto preparado por el procedimiento de este
invento es blanco, cristalino y soluble en disolventes clora-
dos como el cloroformo, el cloruro de metileno y el acetato
de etilo.
- El 3-(2'-cloro-etoxi)-17 α -etinil-delta^{1,3,5(10)}-
20. -estratrien-17 β -hidroxi manifiesta gran actividad estróge-
na, tanto si se le administra por vía subcutánea como por
vía oral. En particular, aunque no esté esterificado con
ácidos grasos de cadena larga, manifiesta efecto prolongado,
cuya duración es proporcional a la dosis.
25. Como todos los estrógenos, el compuesto de este



invento está dotado de actividad antigonadotrópica y antiovu-
latoria. Estas actividades se han comprobado utilizando como
patrón el 17alfa-etinil-delta^{1,3,5(10)}-estratrien-3,17beta-
-diol, en comparación con el cual el 3-(2'-cloroetoxi)-17alfa-
5. -etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno manifiesta
actividad semejante cuando se le administra por vía oral y
acción muy perdurable cuando se le administra por vía paren-
teral. Administración por vía oral, el compuesto no parece
perder su eficacia, como ocurre a veces, sino que gana en
10. efecto.

La actividad estrógena se ha comprobado en la rata
adulta castrada por un solo tratamiento. El efecto se prueba
por la configuración de las células del epitelio vaginal, y
en la Tabla 1 se le ha indicado con + cuando es positivo,
15. y con - cuando es negativo.

La Tabla 1 reseña los resultados obtenidos



TABLA 1

	Compuesto	Administración	EMD ug	Actividad estrógena	Duración en días
5.	3-(2'-cloro- etoxi)-17al- fa-etinil-	Subcutánea	3	+	1
	-17beta-hi- droxi-delta	"	10	+	5
	1,3,5(10)- estratrieno	"	30	+	9
		"	100	+	17
10.	17alfa-eti- nil-delta	Subcutánea	0,3	+	1
	1,3,5(10)- estratrien-	"	1	+	1
	3,17beta- diol	"	3	+	1
		"	10	+	2
		"	30	+	3
		"	100	+	7
15.	3-(2'-cloro- etoxi)-17alfa- -etinil-17beta-	oral	1	-	/
	-hidroxi-delta- 1,3,5(10)-es- tratrieno	"	3	+	/
20.	17alfa-etinil-	oral	1	-	/
	-delta ^{1,3,5(10)} - estratrien-3,17 beta-diol	"	3	+	/



La dosis mínima efectiva (EMD) es la cantidad de substancia activa capaz de impartir a 2 de cada 3 animales tratados un estímulo proéstrico del epitelio vaginal o provocar el estro en uno de cada tres animales tratados.

5. Como aparece de los datos que figuran en la Tabla 1, el 3-(2'-cloro-etoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno es, en sentido absoluto, menos activo que el 17alfa-etinil-delta^{1,3,5(10)}-estratrien-3,17beta-diol por vía subcutánea, ya que su actividad surge a la dosis de 3 microgramos, en vez de 0,3 microgramos, para el compuesto patrón. Sin embargo, tiene la misma actividad que el 17alfa-etinil-delta^{1,3,5(10)}-estratrien-3,17beta-diol cuando se le administra por vía oral. (Dosis mínima eficaz = 3 microgramos para ambos). Sobre todo se nota que el 3-(2'-cloro-etoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno tiene por vía subcutánea un efecto prolongado que es proporcional a la dosis inyectada. A la misma dosis que el patrón, manifiesta una actividad claramente prolongada.

20. La actividad antiovlatoria se ha comprobado en la rata hembra adulta con ciclo regular y tratada diariamente por todo un ciclo, al final del cual se han examinado los conductos ováricos para establecer la presencia de huevos.

25. El 3-(2'-cloro-etoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno ha demostrado buen efecto antiovlatorio tanto por vía subcutánea como, especialmente, por vía



oral. En la Tabla 2 figuran los datos de ED₅₀ calculados tanto para la administración subcutánea como la administración oral del compuesto de este invento y del patrón.

TABLA 2

	Compuesto	Administración	ED ₅₀ (µg)
5.	3-(2'-cloroetoxi)- 17alfa-etinil-17beta- hidroxi-delta 1,3,5(10)-estratrieno	subcutánea oral	72.5 29.5
10.	17alfa-etinil-delta 1,3,5(10)-estratrien- -3,17beta-diol	subcutánea oral	0.37 30

15. La dosis eficaz 50 (ED₅₀) es la cantidad de sustancia activa capaz de producir el efecto deseado en el 50% de los animales tratados.

20. La actividad antigonadotrópica se ha estudiado utilizando la técnica de la parabiosis en la rata impuber (macho castrado - hembra intacta). El 3-(2'-cloro-etoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno ha manifestado, en administración subcutánea, ED₅₀ = 0,64 microgramos/día, mientras por administración oral ha manifestado



ED₅₀ = 0,9 microgramos/día.

En el campo veterinario, el 3-(cloro-etoxi)-17alfa-
-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno está indica-
do en todos los casos en que se requiere un estímulo sexual

5. en las hembras de los animales domésticos, a causa de una
alimentación incompleta, condiciones funcionales o causas
particulares individuales. Se le emplea además con buen
resultado en el tratamiento de todas las diversas formas de
metritis, endometritis y piometritis en que se requiere una
10. viva reactividad de la circulación del aparato genital o la
expulsión del útero del material patológico.

Con tal fin, el compuesto de este invento puede
emplearse también en hembras de calores normales, pero afec-
tadas por metritis purulenta.

15. El ejemplo que sigue sirve para ilustrar el invento,
sin limitarlo.

EJEMPLO

3-(2'-cloro-etoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-
-estratrieno

20. A una solución de 80 mg de sodio en 10 cc de alcohol
amílico terciario se añaden 0,5 g de etinilestradiol y 1,6 g
de carbonato de etileno y la mezcla así obtenida se somete a



1966

- reflujo y agitación durante 90 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se agregan 50 cc de una solución 5-n de NaOH y se agita la mezcla durante 15 minutos. A continuación se la extrae por tres veces con acetato de etilo, y
5. las capas orgánicas, después de lavadas hasta neutralidad, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo, recogido en acetona/éter de petróleo, da 0,4 g de 3-(2'-hidroxietoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno, fundente a
10. 170-173°C.
- 1,6 g de este producto se disuelven en 25 cc de piridina anhidra. Se enfría la solución con hielo, se añaden 1,2 cc de cloruro de metilo y se deja reposar durante la
15. noche a 0°C. Luego se vierte la mezcla en agua enfriada con hielo, se la extrae con cloruro de metileno, se la lava con agua hasta neutralidad y se la seca sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo, que pesa 1,9 g, se disuelve en 120 cc de isopropanol. Se añaden 5 g de cloruro de litio y la mezcla, sometida a
20. reflujo durante 5 horas, se concentra luego hasta pequeño volumen, se recoge con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua hasta neutralidad y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo, disuelto en benceno, se pasa por 40 g de Florisil 30:60 mallas (silicato de
25. magnesio activado) y se eluye con cloroformo.



1966

Se recogen los eluatos, se evaporan y se cristalizan en acetona/éter/éter de petróleo. Se obtienen 0,8 g de 3-(2'-cloroetoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno, fundente a 145-147°C; $[\alpha]_D^{25} = + 23^{\circ}$.

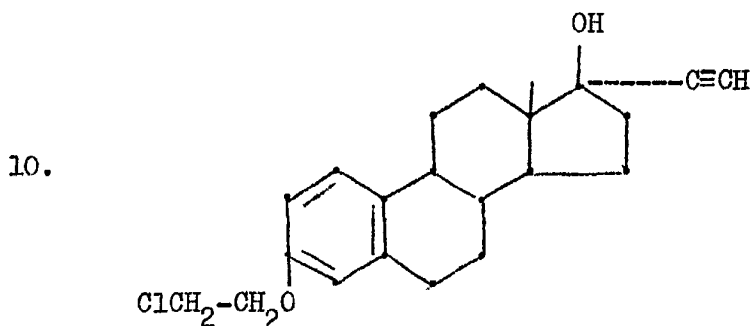
- . -



N O T A

Descripto el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes italianas 11675/65 del 29.11.65 y 19985/66 del 8.7.66, existiendo en ellas unidad de invención.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de 17alfa-etinil-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno de la fórmula



15. caracterizado por tratarse primeramente 17alfa-etinil-delta^{1,3,5(10)}-estratrien-3,17beta-diol con carbonato de etileno, tratarse el 3-(2'-hidroxietoxi)-17alfa-etinil-17beta-hidroxi-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno resultante con el cloruro de un ácido sulfónico, hacerse reaccionar con
20. cloruro de litio el sulfonato de esteroilo obtenido y sepa-



rarse y purificarse, de manera conocida, el compuesto así obtenido.

2. Un procedimiento para la preparación de 17alfa-
-etnil-delta^{1,3,5(10)}-estratrieno.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de doce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Noviembre de 1966.

p.a.

JAIMESERN

Firmado: LUIS REY PARILLA