

366704

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I.P.C.  
CLASE C07 A61  
SUBCLASE C K

14 JUN 1969

Memoria descriptiva



para solicitar CERTIFICADO DE ADICION, en ESPAÑA por años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

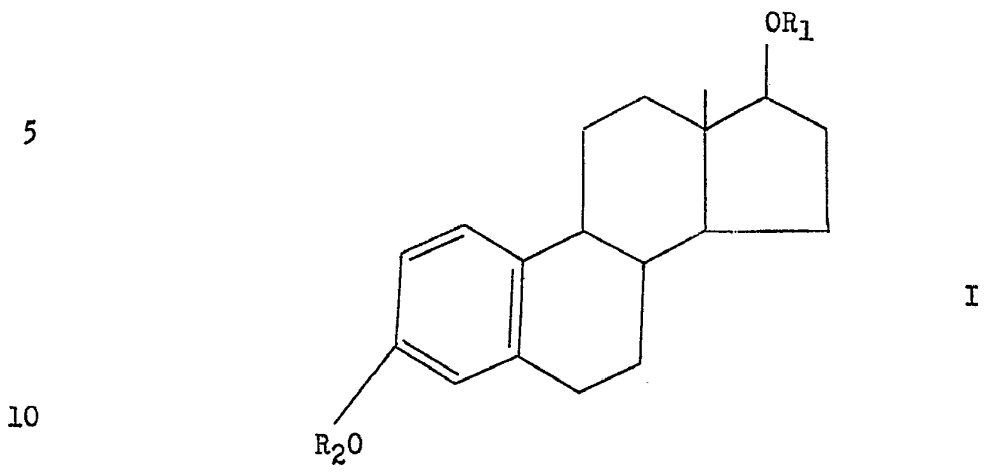
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal Ale-  
mana

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 366.651", Solicitada el 30 de Abril de 1.969 por, "Procedimiento para la preparación de nuevos estradiol-17beta-ramnósidos" (Clase internacional C07c A61k)

11.6.69

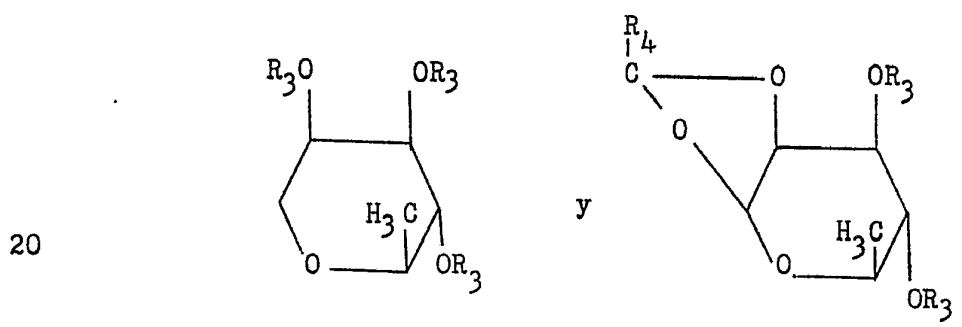


El invento concierne a nuevos estradiol-17beta-ramnopiranosidos de la fórmula general I



En esta fórmula, R<sub>1</sub> significa un radical ramnopiranosilo o un radical ramnopiranosiltriacilo, un radical ramnopiranosilortoester o un radical ramnopiranosilortoesterdiacilo, es decir radicales de las fórmulas:

15



en las cuales R<sub>3</sub> representan átomos de hidrógeno o radicales acilo inferior de la fórmula R<sub>4</sub>CO - ; R<sub>4</sub> es un radical alcoholo inferior, preferiblemente el radical metilo; R<sub>2</sub> significa, un radical alcoholo o acilo inferior, un radical bencilo, un radical tetrahidropiraniilo o un radical de la fórmula MeO<sub>3</sub>S-, en la que Me significa un átomo de metal alcalino.

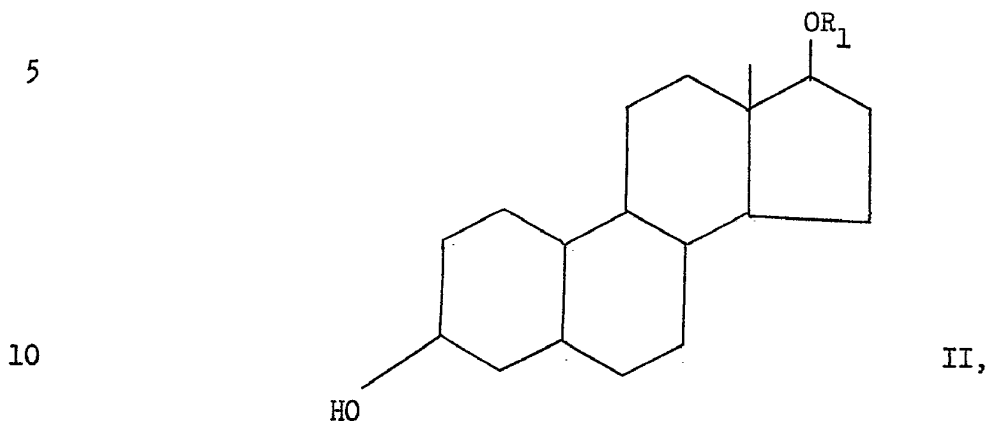
25

De acuerdo con el invento, los nuevos compuestos

30



se obtienen por etilación o acilación de un compuesto de la fórmula II



en la que el radical  $R_1$  muestra los significados indicados inicialmente, en el grupo hidroxilo fenólico en posición 3.

15 La introducción del radical  $R_2$  se realiza según métodos conocidos: Si  $R_2$  significa un radical acilo, se hace reaccionar el compuesto de la fórmula II con un halogenuro de acilo; si  $R_2$  significa un radical alcoholo, sigue a continuación la reacción con un sulfato de dialcoholo o con un halogenuro de alcoholo en presencia de un agente fijador de ácido o con diazometano. Para introducir el radical tetrahidropiraniilo, el compuesto de la fórmula II es hecho reaccionar con dihidropirano en presencia de un ácido sulfónico aromático. El radical  $MeO_3S-$  es introducido preferiblemente por reacción con ácido amidosulfónico

20

25 en un disolvente orgánico inerte y en presencia de una base orgánica terciaria. La base orgánica terciaria, preferiblemente piridina, puede servir también al mismo tiempo como disolvente, si se emplea en un exceso adecuado. A continuación, el semiéster de ácido sulfúrico formado es transformado en la sal alcalina deseada por tratamiento con álcalis, por ejemplo con lejía de sosa o lejía de potasa meta-

30

11.6.69



14

nólica. En esta sulfatación del grupo hidroxilo en posición 3 se separan al mismo tiempo los radicales acilo del radical ramnopiranosilo. Caso de que de acuerdo con el procedimiento se obtengan compuestos en los cuales los radicales  $R_1$  significan radicales acilo de la fórmula  $R_4CO-$ , estos pueden ser saponificados en caso deseado posteriormente por hidrólisis alcalina suave. Caso de que, por el contrario, resulten compuestos con grupos hidroxilo libres en el radical ramnopiranosilo, por ejemplo después de la sulfatación del grupo hidroxilo en posición 3, estos pueden ser acilados posteriormente en caso deseado.

Las sustancias de partida de la fórmula II pueden ser preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente española nº 366.651, preferiblemente pasando por el correspondiente compuesto 3-benciloxi.

Los nuevos compuestos poseen una actividad estrógena y son apropiados en grado especial para la terapia del síndrome de la menopausia. Además de esto, pueden ser empleados también en indicaciones ginecológicas, por ejemplo en amenorrea primaria o secundaria, endometritis o colpitis, y además, en combinación con un agente gestágeno, se puede realizar un control de la fertilidad hormonal (anticoncepción).

Los compuestos muestran también después de aplicación peroral una segura acción estrógena, que supera a la del sulfato de estrona conocido. Como comprobación de ello se comparó, en una rata infantil con ayuda del ensayo del crecimiento del útero, la acción estrógena de 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-1',2'-O-orto-acetil-3',4'-di-O-acetil-beta-L-ramnopiranosido (AQS 12),

11.6.69



14 J

de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-1',2'-O-orto-  
acetil-3',4'-di-O-acetil-beta-L-ramnopiranosido (AQS 20).  
En estas investigaciones se utilizó en principio la meto-  
dología indicada por Dorfman y Dorfman (Endocrinology 55,  
5 65 (1954)): ratas hembras infantiles FW 49 de cría propia  
de la firma solicitante con una edad de 21 a 23 días y un  
peso medio de 38 g recibieron al comienzo del ensayo, por  
sonda de garganta, una única administración de la sustan-  
cia que había de ser ensayada aplicada como solución acuo-  
10 sa. Las sustancias fueron dosificadas equimolarmente. La  
dosis correspondía en cada caso a 0,1 mg/kg de sulfato de  
estrona. Animales testigo recibieron volúmenes correspon-  
dientes del vehículo.

48 horas después de esta administración oral  
15 las ratas fueron muertas por inhalación de éter y se  
prepararon en forma libre los úteros a partir de los  
dos ovarios hasta la vagina, Después de exprimir la se-  
creción se comprobó su peso en húmedo.

El aumento de los pesos de útero promediados  
20 de animales tratados con la sustancia, en comparación con  
los de animales testigo tratados de modo figurado, sirvió  
como medida de la acción estrógena.

A partir de la siguiente tabla se desprende  
que los compuestos preparados de acuerdo con el invento  
25 son esencialmente superiores al sulfato de estrona. Los  
valores fueron determinados con la rata infantil después  
de una única administración oral de dosis equimolares de  
0,1 mg/kg de equivalente de sulfato de estrona: en el da-  
to del peso del útero, x significa el valor medio y sx  
30 significa la desviación desde el valor normal.

11.6.69

Sustancia	Número de animales	Peso de útero en mg		Aumento del peso del útero	
		x	sx	en mg	en % de los testigos
AQS 12	20	36,9	1,3	15,6	73,2
Testigos	20	21,3	0,8		
AQS 20	20	33,7	1,5	13,0	62,8
Testigos	20	20,7	0,9		
Sulfato de estrona	20	30,9	1,2	10,0	47,8
Testigos	20	20,9	0,6		





14

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento con más detalle:

EJEMPLO 1: Potasio-3-sulfoxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-L-ramnopiranosido.

5                   1 g de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-2',3'-4'-tri-O-acetil-L-ramnopiranosido y 0,53 g de ácido amidosulfónico son disueltos en 7 ml de piridina y son agitados a 90°C, bajo nitrógeno, en el espacio de 1,5 horas. Después de terminar la reacción, se diluye  
10 con 50 ml de éter y se separa por filtración y se seca el precipitado resultante. El producto crudo es extraído varias veces con cloruro de metileno y los extractos reunidos son concentrados por evaporación en vacío a 30°C, hasta sequedad. El residuo es disuelto en una mezcla de  
15 50 ml. de metanol y 80 ml de lejía de potasa metanólica al 12%, y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se precipita el sulfato de estrógeno por adición de 300 ml de éter y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, con cloroformo, al que se añaden cantidades crecien  
20 tes de etanol. Recristalización a partir de éter y metanol. P. de f: 158°C (con coloración de rosa); 185°C (con descomposición); Rendimiento: 560 mg (57% de la teoría).

EJEMPLO 2: 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-2',3',4'-tri-O-acetil-L-ramnopiranosido.

25                   A una solución de 1,0 g de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-beta-il-2',3',4'-tri-O-acetil-L-ramnopiranosido en 100 ml de metanol se añade gota a gota bajo agitación una solución de 2,3 g de diazometano en 210 ml de éter/cloruro de metileno (2:1). Después de reposar durante la  
30 noche, el diazometano en exceso es eliminado por introduc-

11.6.69



ción de nitrógeno y la solución de reacción incolora es concentrada hasta sequedad en vacío. El producto crudo es recristalizado a partir de etanol. Rendimiento: 1,01 g (94% de la teoría). P. de f. 121-124°C.

5                    EJEMPLO 3: 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-1',2'-O-ortoacetil-3',4'-di-O-acetil-L-ramnopiranosido.

10                    A una solución de 1,0 g de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-beta-il-1',2'-O-ortoacetil-3',4'-di-O-acetil-L-ramnopiranosido en 100 ml de metanol se añade gota a gota bajo agitación una solución de 2,3 g de diazometano en 210 ml. de éter/cloruro de metileno (2:1). Después de reposar durante la noche el diazometano en exceso es eliminado por introducción de nitrógeno y la solución de reacción incolora es concentrada hasta sequedad en vacío. El producto crudo es recristalizado a partir de etanol y agua. Rendimiento 1,02 g (96% de la teoría), p. de f. 135-137°C.

15                    EJEMPLO 4: 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-1',2'-O-ortoacetil-3',4'-di-O-acetil-L-ramnopiranosido.

20                    1,0 g de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-1',2'-O-ortoacetil-3',4'-di-O-acetil-L-ramnopiranosido son disueltos en 10 ml de piridina secada y son mezclados bajo agitación a 0°C gota a gota con 100 ml de anhídrido acético. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente, la solución de reacción es vertida en agua helada y extraída varias veces con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas son lavadas sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, el



disolvente es eliminado en vacio, y el producto crudo obtenido es recrystalizado a partir de etanol y agua. Rendimiento 900 mg (84% de la teoria), p. de f. 96-100°C.

5 EJEMPLO 5: 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-L-ramnopiranosido.

2,8 g de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17beta-il-2',3',4'-tri-O-acetil-L-ramnopiranosido son disueltos en 700 ml de metanol y son mezclados con 1,0 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 10 ml de agua. Después de reposar durante dos horas a la temperatura ambiente, la solución es concentrada por evaporación en vacio hasta sequedad, y el residuo es extraído varias veces con cloroformo. Los extractos cloroformicos son lavados con agua, son secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y son llevados a sequedad. La sustancia cristaliza a partir de metanol y agua. P. de f.: 182-184°C. Rendimiento: 2 g (95% de la teoria).

Los nuevos compuestos pueden ser incorporados en las formas de preparados farmaceuticos usuales, especialmente en grageas y en tabletas. A estos preparados farmaceuticos se pueden añadir además otras sustancias activas, por ejemplo tranquilizantes o gestágenos. La dosis individual media se encuentra entre 0,05 y 1 mg de sustancia activa, preferiblemente entre 0,075 y 0,3 mg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el día 3 de mayo de 1.968 bajo el N° P 17 68 350.0, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

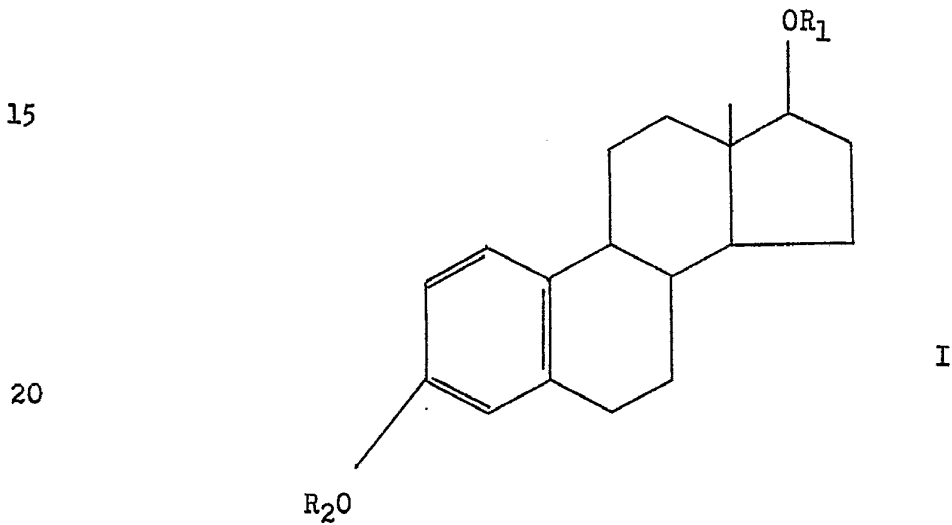
11.6.69



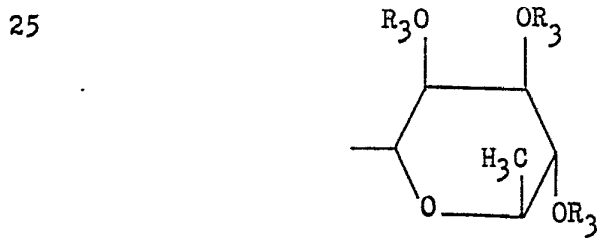
- REIVINDICACIONES -

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición, en España, son los siguientes:

10 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 366.651, solicitada el 30 de abril de 1969, por un "procedimiento para la preparación de nuevos estradiol-17beta-ramnósidos", en especial de estradiol-17beta-ramnopiranosidos, de fórmula general I:



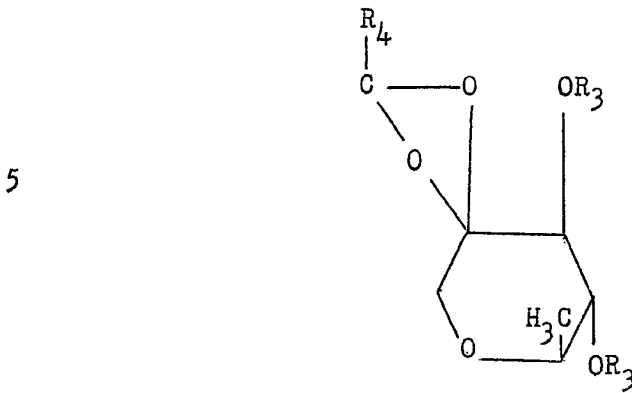
en la que R<sub>1</sub> representa un radical ramnopiranosilo o un radical ramnopiranosiltriácilo de fórmula



30 o un orto-éster de ramnopiranosilo o un radical de orto-

11.6.69 - 10 -

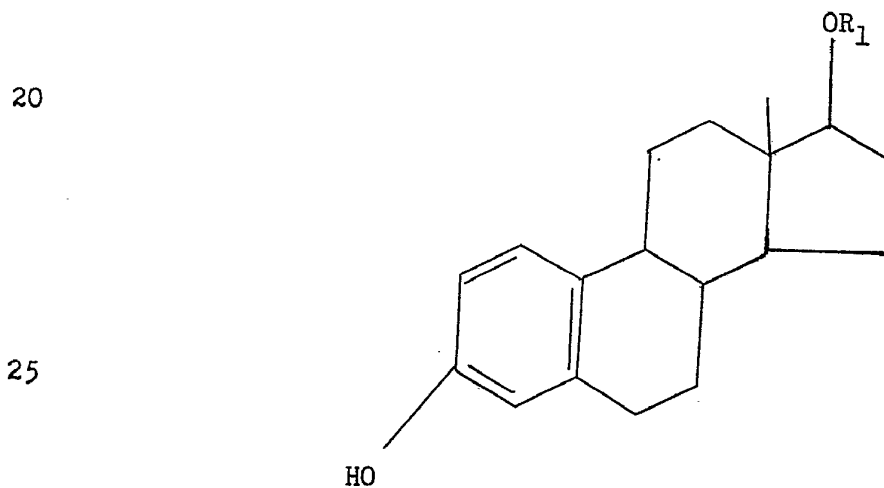
diaciléster de ramnopiranosilo, de fórmula



10 representando  $R_3$  átomos de hidrógeno o radicales acilo inferiores de fórmula  $R_4CO-$ , y representando  $R_4$  un radical alcoholo inferior, preferiblemente el radical metilo, y  $R_2$  representa un radical alcoholo o acilo inferiores, un radical bencilo, un radical de tetrahidropiraniolo o un radical de fórmula  $MeO_3S-$ , en el que  $Me$  representa un átomo de álcali, caracterizadas porque un compuesto de fórmula

15

II



en la que  $R_1$  tiene las significaciones mencionadas, es acilado o alcoholado con introducción del radical  $R_2$  en el grupo hidroxilo fenólico.

30

14 JUN 

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque la alcoholilación es realizada con diazometano, dialcoholisulfatos o alcoholihalogenuros, y la acilación con acilhalogenuros.

5 3.- Mejoras según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos, en los que el radical  $R_2$  representa el grupo  $MeO_3S-$  y el radical  $R_1$  representa un radical ramnopiranosil o ramnopiranosilortoéster no acilado, caracterizadas porque un compuesto de fórmula II es hecho  
10 reaccionar con ácido amidosulfónico y, a continuación, es tratado con álcalis.

4.- Mejoras según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizadas porque la reacción con ácido amidosulfónico es realizada en un disolvente orgánico inerte y en presencia de una base orgánica terciaria, preferiblemente piridina.  
15

5.- Mejoras según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula I, en la que  $R_1$  representa un radical ramnopiranosiltriacilo ó un radical ramnopiranosilortoésterdiacilo, es saponificado por  
20 hidrólisis alcalina suave.

6.- Mejoras según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque es acilado un compuesto de fórmula I, en la que  $R_1$  representa un radical ramnopiranosilo o  
25 un radical ramnopiranosilortoéster.

7.- Mejoras introducidas en objeto de la Patente Principal Nº 366.651.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

30 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a



máquina por una sola cara.

14 JUN 1969  
Madrid,

P.A.

*Alberto de Eizaburu*  
Alberto de Eizaburu  
Por Poder.

11.6.69