

373526



PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA

CLASIFICACION

Ref: Case 600-6199/II.

C07 A61

3700/CR/HD.

C K

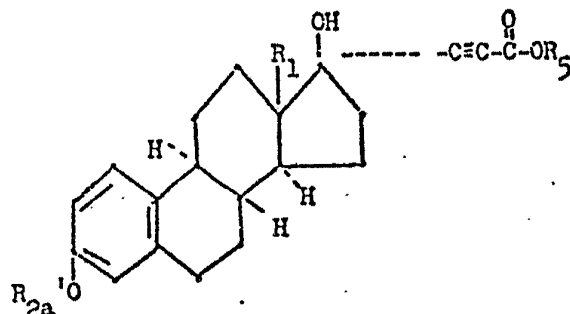
Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la producción de derivados del estradiol.

Solicitante: SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de derivados del estradiol, de fórmula Ia',



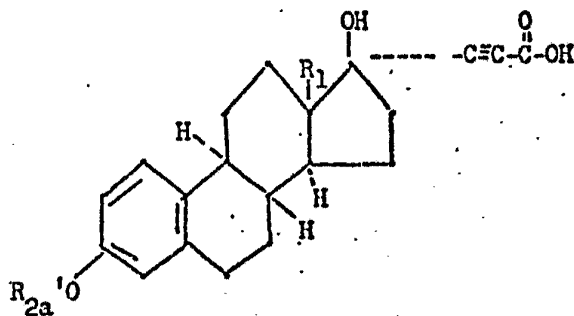
Ia'

en la que R_1 significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

R_5 significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y

5 R_{2a}' significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo,

el cual consiste en esterificar un compuesto de fórmula III,



III

en la que R_1 y R_{2a}' tienen los significados arriba indicados, 10 con un derivado funcional reactivo de un compuesto de fórmula IV,



IV



en la que R_5 tiene el significado arriba indicado.

La esterificación del procedimiento arriba indicado puede efectuarse bajo condiciones relativamente suaves mediante métodos de por sí conocidos, por ejemplo poniendo un compuesto de fórmula III en
5 contacto con un diazo-alcano que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo diazometano, preferentemente un ligero exceso molar del mismo, en un disolvente apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano, a una temperatura de 0° a 30°C , preferentemente de 15° a 25°C . Cuando se
10 usa un diazo-alcano como compuesto de fórmula IV, sin embargo, no es posible preparar un éster butílico terciario como compuesto Ia' , es decir R_5 no puede ser butilo-terc., ya que la fórmula para un compuesto apropiado de diazo-alcano sería $R_5'' = N_2$, en donde R_5'' tiene el mismo significado como R_5 , excepto que R_5 no puede ser butilo-terc. y de que R_5'' es un grupo alquilideno que tiene un átomo de hidrógeno
15 menos en el átomo de carbono α del mismo que el grupo R_5 correspondiente.

Los materiales iniciales para la producción de compuestos de fórmula Ia' o son conocidos y pueden prepararse en la forma descrita en la literatura, o pueden prepararse a partir de materiales
20 disponibles en una forma análoga a la descrita en la literatura para la preparación de compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula Ia' poseen actividad farmacológica. El uso de dichos compuestos está indicado particularmente como

373526



600-6199/II

agentes estrógenos. Ciertos compuestos de fórmula Ia', por ejemplo el éter 3-metílico de 17 α -carbometoxietinil-3,17 β -estradiol, exhiben actividad progestacional, así como actividad estrógena y, por lo tanto, su uso está indicado como agentes inhibidores de la ovulación y para el tratamiento de la disfunción menstrual.

Los compuestos de fórmula Ia' pueden combinarse con un adyuvante o soporte farmacéuticamente aceptable. Pueden administrarse en forma oral o parentérica. La dosificación variará dependiendo del modo de aplicación usado y del compuesto particular que se use. Sin embargo, por lo general, se obtienen resultados satisfactorios cuando se aplican compuestos con actividad progestacional y estrógena en una dosificación diaria de aprox. 1 mg a 10 mg, y cuando se aplican compuestos con actividad estrógena en una dosificación diaria de aprox. 0,1 mg a 30 mg. Esta dosificación diaria se aplica preferentemente en dosis divididas igualmente, por ejemplo 1 a 2 veces al día o en forma retard independientemente del peso del cuerpo. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna comprenden de aprox. 0,05 mg a aprox. 30 mg del compuesto en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente:



373526

Ingrediente

Partes por peso

	Compuesto de fórmula Ia', por ejemplo	
	éter 3-metilico de 17 α -carbometoxietinil-	0,5
	3,17 β -estradiol	
5	tragacanto	2
	lactosa	89
	almidón de maíz	5
	talco	3
	estearato de magnesio	0,5

10 El Ejemplo siguiente se presenta como ilustración de la invención; todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.

EJEMPLO: Eter 3-metilico de 17 α -carbometoxietinil-3,17 β -estradiol

15 Se prepara una solución de 100 mg de éter 3-metilico de 17 α -carboxietinil-3,17 β -estradiol en 5 cc de tetrahidrofurano. Se añaden 2 cc de una solución 0,3 molar de diazometano en éter con agitación. Se sigue agitando durante 5 minutos, después de lo cual se consume el exceso de diazometano mediante la adición de unas cuantas gotas de ácido acético (indicado por la pérdida del color amarillo).

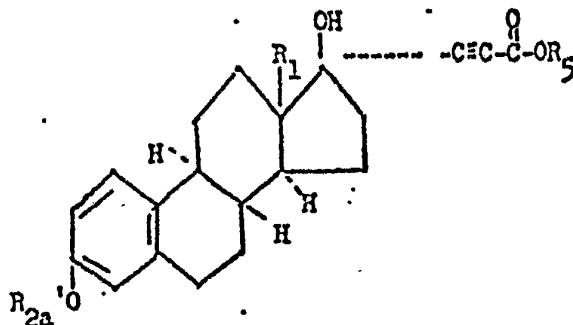
20 La solución se concentra en un vacío hasta obtenerse un residuo vídrioso. El residuo se recoge en 10 cc de heptano hirviente. Al enfriar lentamente y después del filtrado se obtiene el éter 3-metilico de 17 α -carbometoxietinil-3,17 β -estradiol en forma de cristales blancos; P.F. (135°)-137-138°.

373526⁶



- N O T A -

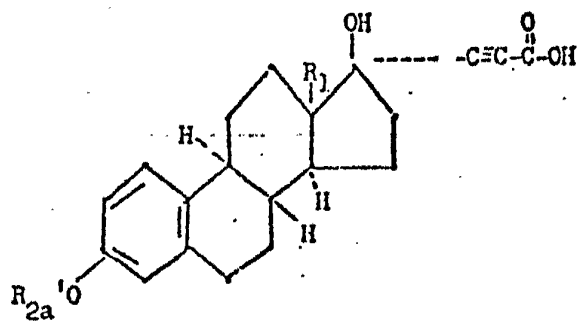
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica con fechas y bajo los números siguientes: 26 de febrero de 1968, nº 707.991 y el 17 de junio de 1968, nº 737.339 y una Solicitud de Patente presentada en Suiza, con fecha 12 de febrero de 1969, bajo el número 2087/69, acogándose 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: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DEL ESTRADIOL; caracterizándose por lo siguiente:
- 1^a.- Procedimiento para la producción de derivados del estradiol, de fórmula Ia',



- 7 373526



- en la que R_1 significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, R_5 significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R'_{2a} significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, caracterizado porque comprende esterificar un compuesto de fórmula III,
- 5.



III

- en la que R_1 y R'_{2a} tienen los significados arriba indicados, con un derivado funcional reactivo de un compuesto de fórmula IV,
- 10.



IV

- en la que R_5 tiene el significado arriba indicado, siendo con preferencia el derivado del compuesto de fórmula IV un diazoalcano y realizándose con preferencia la esterificación a una temperatura de 15 a 25°C.
- 15.



14 NOV

- 8 -

373526

2º.- Procedimiento para la producción de derivados del estradiol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid

14 NOV. 1969

SANDOZ A. G.

A. GÓMEZ CASO Y MODEY
P. F. Firmador: F. Hernández Rull