

373527



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 600-6199/III

3700/CR/HD

SECRETARIA DE ECONOMIA  
CLASIFICACION  
CLASE C.07 A.6/  
SUSC. C K

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para la producción de derivados del estradiol.

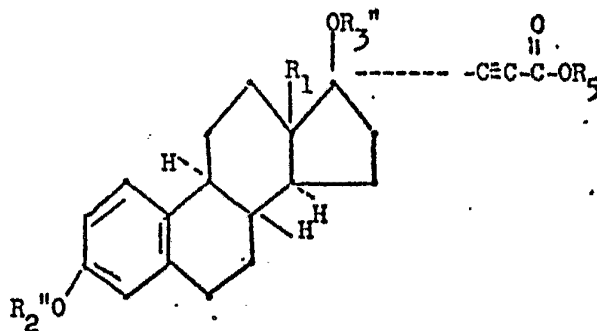
*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de derivados del estradiol, de fórmula Ib, en cuanto sean diferentes a

3735274 KO



los compuestos de la fórmula Ia abajo indicada,



Ib

en la que R<sub>1</sub> significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

5 R<sub>2</sub><sup>''</sup> significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo benzoilo,

R<sub>3</sub><sup>''</sup> significa hidrógeno, un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo benzoilo, y

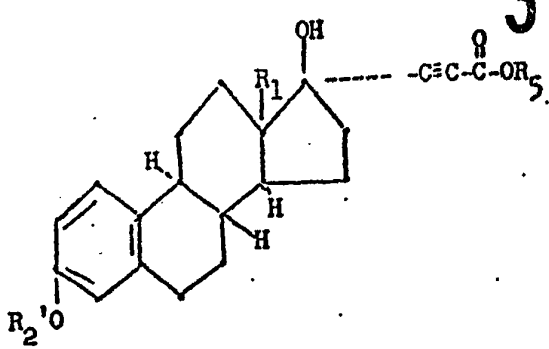
10 R<sub>5</sub> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

con la condición de que cuando R<sub>3</sub><sup>''</sup> tenga un significado que no sea hidrógeno, R<sub>2</sub><sup>''</sup> no signifique hidrógeno,

el cual consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia,



373527



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados arriba indicados,

R'<sub>2</sub> significa hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo,

- 5 con un agente de acilación que contenga de 2 a 4 átomos de carbono o con un agente de benzoilación.

La acilación del compuesto de fórmula Ia según el procedimiento arriba indicado puede efectuarse en la forma habitual. Deberá tenerse presente que en los compuestos de fórmula Ia un grupo -OH en la posición 3 es fenólico y en la posición 17β es terciario. Como podrán notar los expertos en la materia, la facilidad de acilación y re-saponificación es fenólica > terciaria; por lo tanto, cuando se acila un compuesto con grupos -OH en la posición 3 y la posición 17β, se forma preferentemente el derivado 3-acilo.

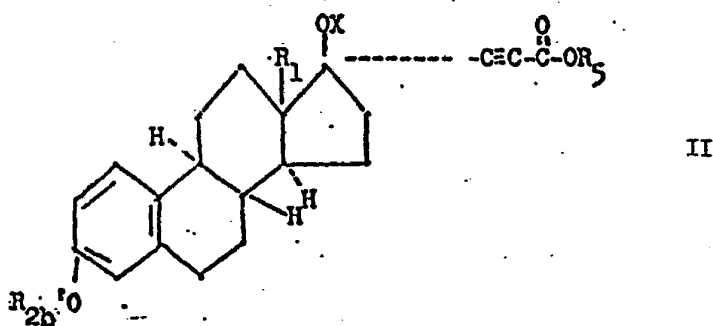
- 15 Por consiguiente, pueden seleccionarse los agentes de acilación y la rigurosidad de las condiciones de acilación dependiendo del grado de acilación que se requiera. Entre los agentes de acilación adecuados se incluyen los ácidos, haluros de acilo y anhídridos de ácido de fórmulas ACOOH, ACOOHal y (ACO)<sub>2</sub>O, respectivamente,



# 373527

en donde A significa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o fenilo y Hal significa bromo o cloro, o mezclas de los mismos. Cuando la mitad acilo deseada es acetilo, un agente de acilación preferido es el anhídrido acético. Al efectuar la acilación, puede emplearse un disolvente inerte o puede servir como disolvente un exceso del agente de acilación. Se usa preferentemente un agente ligador de ácidos, por ejemplo piridina. Las temperaturas preferidas pueden variar entre -10° y 50°C.

Los compuestos de fórmula Ia pueden producirse mediante hidrólisis bajo condiciones ácidas de un compuesto de fórmula II,



en la que  $R_1$  y  $R_5$  tienen los significados arriba indicados,

X significa un metal activo o hidrógeno, y

$R_{2b}'$  tiene el mismo significado como  $R_2'$  con el significado adicional de que  $R_{2b}'$  también puede

representar un metal activo o una función protectora para un grupo OH, pudiéndose separar la función protectora mediante hidrólisis,

con la condición de que cuando X representa hidrógeno,  $R_{2b}'$  represente una función protectora capaz de ser separada mediante hidrólisis.



373527

En el procedimiento arriba descrito para la producción de compuestos de fórmula Ia, el término "hidrólisis" se usa incluyendo las conversiones de sales y la separación de funciones de éter protectoras, las cuales pueden efectuarse o no en presencia de agua.

5 La hidrólisis del compuesto de fórmula II a un compuesto de fórmula Ia, cuando cualquiera de X y R<sub>2b</sub>' es un metal activo, puede efectuarse en la forma habitual para la liberación de un alcohol de su sal de alcoholato, por ejemplo mediante acidificación de la sal en un medio ácido que tenga un valor pKa desde aquel del butanol-terc. hasta

10 1, preferentemente que tenga un valor pKa de 3 a 6, tal como por la adición a gotas de ácido acético glacial a la sal en solución y con enfriamiento y, cuando R<sub>2b</sub>' es una función protectora para un grupo hidroxil, en la forma habitual para la liberación de un compuesto hidroxil libre del compuesto correspondiente conteniendo una función

15 hidroxil protegida, por ejemplo mediante acidificación en un medio ácido con un valor pKa de 1 a 8, preferentemente con un valor pKa de 3 a 6 y en presencia de agua. En todo caso es deseable no usar una acidez que exceda el valor pKa = 1, ya que ésto puede resultar en la descomposición del producto deseado. Cuando R<sub>2b</sub>' re-

20 presenta una función protectora para un grupo OH y X representa un metal activo, la hidrólisis puede efectuarse en una o dos etapas. En el procedimiento de una etapa la función protectora y el metal se separan juntamente bajo condiciones que separen, por lo menos, la función protectora, y en el procedimiento de dos etapas, el metal

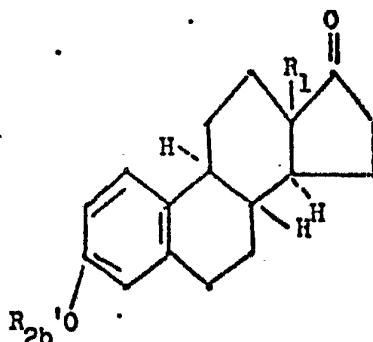
25 se separa en la primera etapa y la función protectora se separa en la

373527



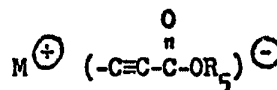
segunda etapa.

El compuesto de fórmula II en la que X representa un metal activo puede producirse mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII,



VII

5 en la que  $R_1$  y  $R_{2b}$  tienen los significados arriba indicados, excepto que  $R_{2b}$  no puede representar un metal activo, con un compuesto de fórmula VIII,



VIII

en la que M representa un metal activo, y  $R_5$  tiene el significado arriba indicado.

10 El metal activo M puede ser, por ejemplo, magnesio o un metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, y con preferencia es litio. La acción recíproca de los compuestos de fórmulas VII y VIII puede efectuarse en la forma habitual para la alquilación de un compuesto conteniendo carbonilo mediante un reactivo organo-metálico, 15 por ejemplo mezclando perfectamente un compuesto de fórmula VIII y un compuesto de fórmula VII bajo condiciones anhidras, en un medio adecuado para llevar a cabo una reacción de Grignard, por ejemplo



373527

tetrahidrofurano o éter dietílico, y a una temperatura baja, por ejemplo entre aprox.  $-78^{\circ}$  y  $0^{\circ}\text{C}$ , dejando luego que la mezcla de reacción se caliente, por ejemplo hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Las relaciones preferidas de los compuestos de fórmulas VIII y VII son de 5 a 15 : 1 .

5 Al prepararse un compuesto de fórmula Ia, en la que  $R_2^1$  es hidrógeno, se prefiere usar un compuesto de fórmula VII, en el que la función 3-hidroxi está enmascarada en forma protectora. El enmascaramiento protector puede lograrse en la forma habitual, por ejemplo convirtiendo la función 3-hidroxi del compuesto de fórmula VII  
10 en un éter 3-(2'-tetrahidropiránilico) o en un éter 3-(2'-tetrahidrofuranílico). El éter puede entonces hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula VIII y la sal resultante puede luego hidrolisarse al compuesto de fórmula Ia en una o dos etapas tal como se describe más arriba. Cuando se usa sólo una etapa, la hidrólisis se efectúa  
15 bajo condiciones que también separan el grupo protector, por ejemplo en el caso del grupo de éter tetrahidropiránilico incluyendo agua en el agente de hidrolisación y dejando reposar la mezcla resultante, por ejemplo a <sup>una</sup> temperatura de aprox.  $0^{\circ}$  a  $40^{\circ}\text{C}$  durante por lo menos media hora, y preferentemente a una temperatura de aprox.  $15^{\circ}$  a  $30^{\circ}\text{C}$   
20 durante aprox. 8 a 24 horas.

Los materiales iniciales para la producción de compuestos de fórmula Ib o son conocidos y pueden prepararse en la forma descrita en la literatura, o pueden prepararse a partir de materiales disponibles en una forma análoga a la descrita en la literatura para la preparación de compuestos conocidos. Un ejemplo de la preparación de un  
25

373527

- 8 -

14 10



600-6199/III

compuesto de fórmula VIII es la reacción de N-butilo-litio con  
propionato de metilo en un medio apropiado, por ejemplo un medio  
adecuado para usarse en la formación de reactivos de Grignard, tal  
como el tetrahidrofurano, a una temperatura de  $-80^{\circ}$  a  $-50^{\circ}\text{C}$  bajo  
5 condiciones anhidras, con el fin de obtener  $(\text{Li}) (-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOCH}_3)$ .

Los compuestos de fórmula Ib poseen actividad farmacológica.  
El uso de dichos compuestos está indicado particularmente como agentes  
estrógenos. Ciertos compuestos de fórmula Ib exhiben actividad pro-  
gestacional, así como actividad estrógena y, por lo tanto, su uso  
10 está indicado como agentes inhibidores de la ovulación y para el  
tratamiento de la disfunción menstrual.

Los compuestos de fórmula Ib pueden combinarse con un  
adyuvante o soporte farmacéuticamente aceptable. Pueden administrarse  
en forma oral o parentérica. La dosificación variará dependiendo del  
15 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 com-  
puestos con actividad estrógena en una dosificación diaria de aprox.  
20 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  
25 diluyente farmacéutico, sólido o líquido.

373527

- 9 -

14 NOV



600-6199/III

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

|    | <u>Ingrediente</u>             | <u>Partes por peso</u> |
|----|--------------------------------|------------------------|
| 5  | Compuesto de fórmula <u>Ib</u> | 0,5                    |
|    | tragacanto                     | 2                      |
|    | lactosa                        | 89                     |
|    | almidón de maíz                | 5                      |
|    | talco                          | 3                      |
| 10 | estearato de magnesio          | 0,5                    |

Los Ejemplos siguientes se presentan como ilustración de la invención; todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado.



373527

EJEMPLO 1: 3,17β-dibenzoato de 17α-carbometoxietinil-3,17β-estradiol.

0,93 g de 17α-carbometoxietinil-3,17β-estradiol se disuelven en 20 cc de piridina. Se le añaden por gotas a la solución 2,3 cc de cloruro benzófico mientras se agita y se enfría con un  
5 baño de hielo. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente (25°) en una atmósfera de nitrógeno durante 4 días. La mezcla de la reacción se enfría luego a 0°, y se le añaden por gotas 2,5 cc de agua con agitación. Se sigue agitando durante 5 minutos a 0° y durante 1 hora a temperatura ambiente (25°). Se añade benceno y se extrae la solución  
10 con agua, luego con 15 cc de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 3 porciones de ácido clorhídrico diluido (al 5 %), luego 2 porciones de bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución de benceno se seca luego con sulfato magnésico y se concentra hasta obtener una espuma. Al agitar la espuma con aprox. 10 cc de etanol se  
15 forma una suspensión. El compuesto sólido del título se recupera filtrando la suspensión. Para una muestra analítica se recristaliza el producto sucesivamente de etanol, luego éter/etanol (1:2) y luego cloroformo/etanol (1:10); P.F. (184°)-188-190°,  $[\alpha]_D^{25} = +15,60^\circ$ .

373527



EJEMPLO 2: 17β-acetato del éter 3-metílico de 17α-carbometoxietinil-3,17β-estradiol.

Una solución de 0,9 g de éter 3-metílico de 17α-carbo-  
 metoxietinil-3,17β-estradiol en 20 cc de anhídrido acético y 20 cc  
 5 de piridina se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 semanas.  
 Se añaden 50 cc de metanol con enfriamiento (baño de hielo), y después  
 de dejar reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla  
 se concentra en un vacío hasta sequedad. El residuo se recrystaliza  
 2 veces de 50 cc de etanol/agua (95:5) con el fin de proporcionar el  
 10 compuesto del título en forma de material cristalino blanco con un  
 P.F. de 133-135°. Puede obtenerse un material analíticamente puro  
 mediante otra cristalización de acetato etílico; P.F. 133-135°,  
 $[\alpha]_D = -28,1^\circ$  (en cloroformo).

EJEMPLO 3: 3,17β-diacetato de 17α-carbometoxietinil-3,17β-estradiol.

15 El 3,17β-diacetato de 17α-carbometoxietinil-3,17β-estra-  
 diol se prepara a partir del 17α-carbometoxietinil-3,17β-estradiol  
 compuesto  
 mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 (para el/análogo  
 de éter 3-metílico). El producto bruto concentrado se cristaliza con  
 éter (10 cc); se obtienen cristales con un P.F. de (128°)-130-133°.  
 20 Se obtiene una muestra analítica recrystalizando el material cristali-  
 no 2 veces de isopropanol; P.F. (133°)-134-134,5°,  $[\alpha]_D = -24,2^\circ$ .

EJEMPLO 4: 3-acetato de 17α-carbometoxietinil-3,17β-estradiol.

Una mezcla de 1,5 g de 17α-carbometoxietinil-3,17β-estra-  
 diol, 40 cc de piridina y 40 cc de anhídrido acético se homogeniza y  
 25 se deja reposar a 25° durante 5 horas. Se añaden 50 cc de metanol con



373527

enfriamiento (baño de hielo) y agitación, y después de dejar reposar durante media hora, la solución se concentra hasta sequedad en un vacío para proporcionar cristales brutos. Estos se recrystalizan de tetracloruro de carbono para dar el 17 $\alpha$ -carbometoxietinil-3,17 $\beta$ -  
5 estradiol-3-acetato con un P.F. de (140°)-140,5-141°. Puede prepararse una muestra analítica mediante otra cristalización de benceno: el mismo P.F.,  $[\alpha]_D = -16,2^\circ$  (en cloroformo).

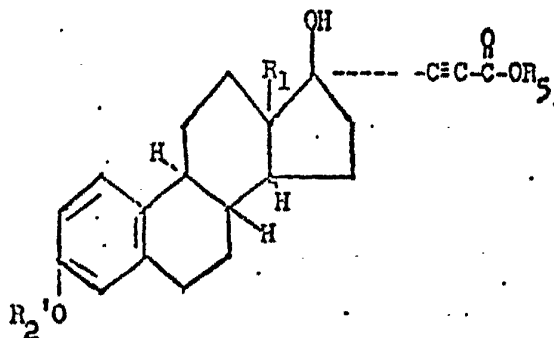


- 13 -  
373527

- 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; 17 de junio de 1968, nº 737.339, y una Solicitud de Patente Suiza, de fecha 12 de febrero de 1969, nº 2087/69, acogiéndose 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:

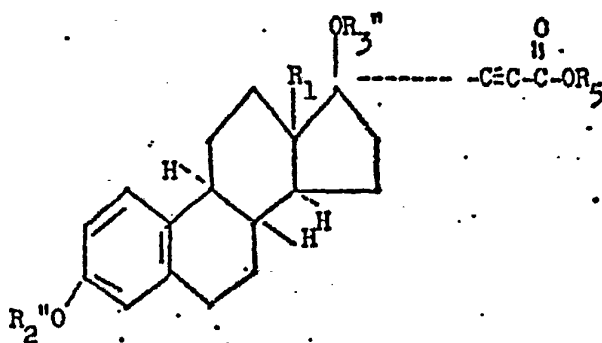
- 15.
20. 1ª.- Procedimiento para la producción de derivados del estradiol, de fórmula I<sub>b</sub>, en cuanto sean diferentes a los compuestos de la fórmula I<sub>a</sub> abajo indicada,





373527

- en la que  $R_1$  significa un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_2''$  significa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo alcancilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo benzilo,  $R_3''$  significa hidrógeno, un grupo alcancilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono o un grupo benzilo, y  $R_5$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando  $R_2''$  no signifique hidrógeno, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ia,
- 5.
- 10.



en la que  $R_1$  y  $R_5$  tienen los significados arriba indicados,  $R_2'$  significa hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, con un agente de acilación que contenga de 2 a 4 átomos de carbono o con un agente de benzoilación.

15.



373527

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

Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

14 NOV. 1969

SANDOZ A.G.

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz