

376888

PATENTE DE INVENCIÓN

Case 6680/A/E.

376888



Memoria Descriptiva

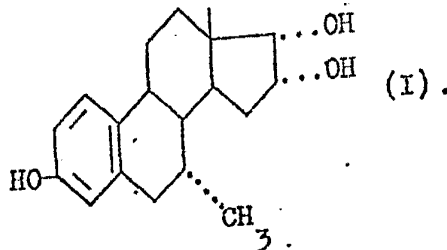
sobre:

Procedimiento para la obtención del 7 α -metil-
-3,16 α , 17 α -trihidroxi- Δ ^{1,3,5(10)}-estratrieno.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>K</u>

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en:
Basilea, SUIZA.

El objeto de la presente invención es
el 7 α -metil-3,16 α , 17 α -trihidroxi- Δ ^{1,3,5(10)}
estratrieno de fórmula:



376888



25 FEB. 1970

Este compuesto posee valiosas propiedades

farmacológicas. Actúa ante todo como estrógeno, anti-

gonadotrópico, inhibidor de la ovulación y/o inhibidor

de la implantación de blastocitos. Así muestra, por

5. ejemplo, un efecto estrógeno en el ensayo de Allen-

Doisy en la rata hembra en dosis de 0,001 hasta 0,01

mg/kg s.c. y de 0,02 hasta 0,3 mg/kg p.o. y en el

ensayo de Bülbring-Burn en la rata hembra en dosis de

0,0003 hasta 0,003 mg/kg s.c. y de 0,003 hasta 0,03 mg/kg

10. p.o. Además se demuestra la eficacia antigonadotrópica

en el conocido ensayo de Perabiosis con dosis de 0,0003

hasta 0,003 mg/kg s.c. ó 0,004 hasta 0,3 mg/kg p.o. en

la rata. Ya en dosis de 0,0001 hasta 0,001 mg/kg s.c.

ó 0,003 hasta 0,01 mg/kg p.o., administrado a ratas

15. hembras normales, se demuestra la eficacia inhibidora

de la ovulación. La eficacia inhibidora de la implan-

tación de blastocitos se puede demostrar con 0,003

hasta 0,03 mg/kg s.c. ó 0,03 hasta 0,1 mg/kg p.o. en

ratas normales después de la copulación. Así se pueden

20. emplear por lo tanto como agente estrogénico y para

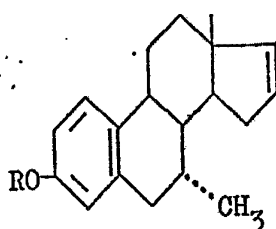
inhibir la función gonadotrópica y la ovulación, así

como en general para la regulación de fertilidad.

Los nuevos compuestos se obtienen

si un compuesto de fórmula

25.

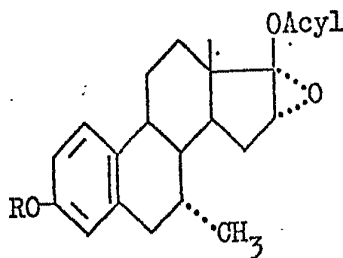


(II)



en la que RO significa un grupo hidroxilo libre, esterificado o eterizado, se trata con tetróxido de osmio y el osmiato obtenido se disocia reductivamente, ó un compuesto de fórmula

5.



(III),

10.

en la que RO tiene el significado arriba mencionado y el resto acilo representa el resto de un ácido carboxílico, especialmente de un ácido carboxílico alifático inferior, tal como del ácido acético, se reduce con un hidruro de dimetal ligero, y la mezcla de reacción se aisla en el compuesto 16 α , 17 α -dihidroxi y, en caso de que en el compuesto obtenido el grupo hidroxilo en la posición 3 esté eterizado o esterificado, éste se disocia el grupo hidroxilo libre.

20.

La reacción del compuesto Δ^{16} -

(fórmula II) con el tetróxido de osmio y la disociación reductiva del osmiato, por ejemplo, con una solución acuosa de metita, bisulfito sódico ó con hidruro de litio-aluminio, se efectúa en forma en sí conocida. Asimismo la abertura reductiva del anillo 16, 17-epoxi.

25.

- 4 - 376888



- Como hidruro de dimetal ligero se emplea preferentemente hidruro de litio-aluminio ó borohidruro de sódio; aquí se obtiene, además del producto 16 α , 17 α deseado, también el compuesto 16 α , 17 β -dihidroxi.
5. Este último se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción, por ejemplo, por cristalización fraccionada ó cromatografía.

- Los productos de partida empleados para este procedimiento son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Así se puede obtener el compuesto 16,17-epoxi-17-aciloxi mediante transformación de la conocida estrona 7 α -metílica en su 17-enolacilato y reacción con un perácido, tal como el ácido metacloroperbenzóico, ácido perbenzóico ó ácido perftálico. Tratando por el contrario el 17-enolacilato, por ejemplo, con bromo, se reduce la 16 α -bromo-17-cetona obtenida, por ejemplo, con borohidruro de sódio y a continuación se disocia bajo ácido bromoso, entonces se obtiene el compuesto de partida Δ^{16} .
- 10.
- 15.

20. El nuevo compuesto se puede emplear como medicamento en forma de preparados farmacéuticos que contengan este compuesto junto con excipientes sólidos ó líquidos, orgánicos ó inorgánicos, farmacéuticos, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral ó parenteral. Para la formación de los mismos, entren aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con el nuevo compuesto, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencí-
- 25.

376888

25



- licos, glicoles polialquilénicos, colestestina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas ó en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado, estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación ó emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 5.
- 10.

La invención se describe con más detalle en el ejemplo a continuación. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

- 6 - 376888



EJEMPLO 1

- 9,3 g de 3-acetoxi-7 α -metil- $\Delta^{1,3,5(10)-16}$ -estratetraeno se disuelven en 930 cc de éter absoluto y 9,7 cc de piridina y a temperatura ambiente se mezcla con 8,0 g de tetróxido de osmio en 110 cc de éter absoluto y se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente bajo exclusión de luz. El éster de osmio se espire en vacío, se lava ulteriormente con éter y se hierve con 830 cc de alcohol etílico al 95 % y 830 cc de solución al 5% de hidrógeno-sulfito sódico durante 2 horas bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se separa el osmio a través de celitas, el filtrado se concentra en vacío a la trompa de agua, se mezcla con agua y se extrae 2 veces con cloroformo. La solución cloroformica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. La espuma obtenida se disuelve en 220 cc de alcohol metílico, se agregan 4,8 g de carbonato potásico en 55 cc de agua y se agita durante 45 minutos a 60° bajo nitrógeno. Después de enfriar, verter sobre una mezcla de hielo-agua y acidificar con ácido clorhídrico diluido se aspira en vacío el producto obtenido, se lava ulteriormente con agua, el residuo se recoge en cloruro metilénico/alcohol metílico, se seca con sulfato sódico y se cristaliza en éter. El 7 α -metil-3,16 α ,17 α -trihidroxi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno (7 α -metil-17-epi-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

376888

25



estriol) funde a 214-215°; $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,639) (25 FEB 1970)
en etanol).

El producto de partida empleado en este ejemplo se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

5. Se separa por destilación de una solución de 30 g de 7 α -metil-estrone, 300 cc de acetato de isopropenilo y 18,2 cc de una solución de 40 cc de acetato de isopropenilo y 1,3 cc de ácido sulfúrico concentrado a presión normal, unos 100 cc. Después
10. de ulterior edición de 300 cc de acetato de isopropenilo y 19,2 cc de una solución de 40 cc de acetato de isopropenilo y 1,3 cc de ácido sulfúrico concentrado se separan en el transcurso de otras 3 horas a presión normal unos 400 cc por destilación, después de lo cual se agrega, una vez enfriado a 5°C, una solución de 42 cc de piridina en 300 cc de éter. Después
15. de diluir con hielo y agua se extrae la mezcla oscura, dos veces con una mezcla de éter-clorurometilénico (4:1), las partes orgánicas se lavan con agua, ácido sulfúrico diluido, frío como el hielo, agua, solución saturada de bicarbonato sódico y nuevamente neutro con agua. Se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. La espuma
20. marrón obtenida se cromatografía en 50 veces su cantidad de gel de sílice. Eluyendo con una mezcla de tolueno-ésteracético (95:5) se obtiene el 3,17-dieceptoxi-7 α -metil- $\Delta^{1,3,5(10),16}$ -estratetreeno en bruto que, después de recristalizar y disolver una vez en éter/éter de petróleo, funde a 110-111°; $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$
25. $\pm 2^\circ$ (c = 0,639).
- 30.

- 8 - 376888



5. A una solución de 25 g de este compuesto en 900 cc de tetraclorocarbono se agregan 2,5 g de carbonato potásico y en el transcurso de 5 minutos, a 0°C, 134 cc de una solución 1,13-n de bromo en tetraclorocarbono y se agita a continuación durante 5 minutos enfriando con hielo. Se vierte sobre una mezcla de hielo-agua se extrae 2 veces con una mezcla de éter-cloruro-metilénico (4:1), la fase orgánica se lava con solución de tiosulfato sódico, agua, solución saturada de bicarbonato sódico enfriada con hielo y nuevamente neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua a unos 40°C hasta sequedad.

10. A una solución de unos 28 g de la bromocetona obtenida en 300 cc de tetrahidrofureno se agregan bajo agitación, lentamente 600 cc de metanol, se mezcla con 6,58 g de borohidruro de sodio y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregan 30 cc de ácido acético al 99-100 % , se vierte sobre hielo y agua y se extrae 2 veces con éter/cloruro metilénico. Las fases orgánicas se lavan con agua, con solución saturada de bicarbonato sódico y nuevamente neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua a unos 40°C hasta sequedad. La bromohidrina obtenida se disuelve en 100 cc
15. de alcohol al 95 %, se agregan 100 g de polvo de cinc y se hierve durante 5 horas en el refrigerador al reflujo. Después de enfriar se aspira el vacío, se lava con etanol y cloruro metilénico y el filtrado evaporado se extrae después de agregar agua 2 veces con éter/cloruro-
- 20.
- 25.



- metilénico. El extracto se lava con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se disuelve en 100 cc de piridina y
5. 100 cc de anhídrido acético y se hierve durante 5.1/2 horas en el refrigerador al reflujo. La elaboración usual suministra una espuma roja que se cromatografía en 50 veces su cantidad de gel de sílice. Eluyendo con tolueno se obtiene el 3-acetoxi-7 α -metil- $\Delta^{1,3,5(10)16}$
10. -estratetraeno con aceite incoloro; $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,508).

EJEMPLO 2

- A una suspensión de 2,85 g de hidruro de litio-aluminio en 285 cc de tetrahidrofurano se
15. agrega a unos 10-15 $^\circ$ C una solución de 7,14 g de 3,17 β -diacetoxi-7 α -metil-16 α ,17 α -oxido $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno en 285 cc de tetrahidrofurano y después de lavar ulteriormente con 140 cc de tetrahidrofurano se
20. hierve durante 2 horas en el refrigerador al reflujo. A unos 10 $^\circ$ C se agregan cuidadosamente 30 cc de éster acético, a continuación 550 cc de ácido clorhídrico 2-n y después 1ℓ de cloroformo, se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente y la capa orgánica se
25. separa. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua hasta sequedad. Después de la absorción de la espuma obtenida en 50 veces su cantidad de gel de sílice y eluir con una mezcla de tolueno y de éster



376888

acético (7,3) se obtiene el 7α -metil-3,16 α -17 α -trihidrodi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno que, después de recristalizar en cloruro metilénico-metanol-éter, funde a 214-215°.

5.

El producto de partida empleado en este ejemplo se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

10.

A una solución de 3,38 g del 3,17-diacetoxi-7 α -metil- $\Delta^{1,3,5(10),16}$ -estratetraeno descrito en el ejemplo 1 en 70 cc de cloruro metilénico se agregan a unos 18°C 2,3 g de ácido m-cloroperbenzónico, aproximadamente al 88%, y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluye con éter, se lava con solución de

15.

yoduro potásico, solución de tiosulfato sódico, agua, solución saturada de bicarbonato sódico y nuevamente neutro con agua, las aguas de lavado se extraen ulteriormente con éter y las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico. Después de evaporar y disolver y precipitar el residuo de cloruro metilénico/éter/éter de petróleo se obtiene el 3,17 β -diacetoxi-7 α -metil-16 α -17 α -óxido- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno de

20.

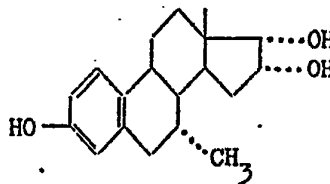
p.f. 156-157°C. $[\alpha]_D^{20} = + 51^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,635).



5. 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 se refiere a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 27 de febrero de 1969, nº 2962/69, 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 obtención de 7α -metil- $3,16\alpha$, 17α -trihidroxixi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno; caracterizándose por lo siguiente:

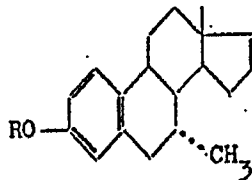
1.- Procedimiento para la obtención de 7α -metil- $3,16\alpha$, 17α -trihidroxixi- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno de fórmula:

20.



caracterizado porque un compuesto de fórmula:

25.



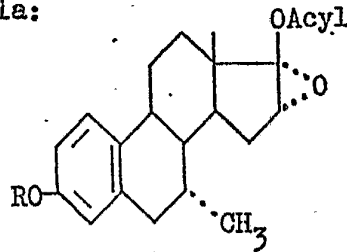
en la que RO significa un grupo hidroxilo libre, esterificado ó eterificado, se trata con tetróxido de osmio

30.

25 FEB 1970

- 12 376888

y el osmiato obtenido se disocia reductivamente, ó un compuesto de fórmula:



5.

en la que RO tiene el significado arriba indicado y el resto acilo representa el resto de un ácido carboxílico, se reduce con un hidruro de dimetal ligero y de la mezcla de reacción se aísla el compuesto 16 , 17 - dihidroxi y, en caso de que ^{en} el compuesto obtenido el grupo hidroxilo en la posición 3 esté eterificado ó esterificado, éste se disocia al grupo hidroxilo libre.

10.

15.

2.- Procedimiento para la obtención de 7 α -metil-3,16 α , 17 α -trihidroxi- Δ ^{1,3,5(10)}-estratrieno; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 FEB. 1970

CIBA SOCIETE ANONYME.

A. GOMEZ ACEBO Y MODER
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz