



CLIPUZC

CLARKE, MODET Y C^o

MEMORIA DESCRIPTIVA

para

solicitar una PATENTE de INVENCION por VEINTE años por
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS ESTERES", a favor
de la Sociedad para la Industria Química en Basilea, So-
ciedad suiza, residente en Basilea (Suiza),

---oo00oo---

Se ha descubierto que pueden conseguirse nuevos
ésteres de oxiquetonas saturadas o no saturadas del tipo

del androstano-3-on-17-ols, tratando éstas oxiquetonas con
medios de acilado con más de dos átomos de carbono, que a
5 parte del grupo que sirve para el acilado no contengan nin-
gún grupo halógeno que pueda ser transformado en tal.

De la testosterona y del testosteronacetato los
nuevos ésteres se distinguen por su acción más protectora.

A los ésteres con ácidos grasos medianos del pro-
10 pionato corresponde atribuirles además una acción particu-
larmente fuerte en la prueba de ratones.

Para el acilado pueden emplearse tanto los ácidos
libres mismos, como por ejemplo sus anhídridos, halógenos,
o ésteres con alcoholes bajos. Se consideran como componen-
15 tes de ácidos, por ejemplo, el ácido propiónico, los ácidos
butílicos, los ácidos valerianos, el ácido caprínico, el
ácido benzoico, el ácido crotónico, etc.

Como materias de partida entran en consideración,
por ejemplo, las quetonas siguientes: testosterona ($\triangle^{4,5}$ -
20 androsteno-3-on-17-ol), dihidrotestosterona (androstano-3-
on-17-ol), 17-metil-testosterona ($\triangle^{4,5}$ -17-metil-andros-
teno-3-on-17-ol), 17-metil-dihidrotestosterona (17-metil-
androstano-3-on-17-ol).



CLARKE, MODET Y C.ª

25 Las nuevas materias del presente procedimiento
han sido comprobadas biológicamente, por ejemplo, según el
método siguiente: a los ratones castrados se les suministra-
ba el primero y sexto día de prueba 1 mg. a cada uno del
compuesto a probar. El 16º y 21º día se mataba a los anima-
les y se determinaban los pesos de las vesículas seminales.
30 De la relación siguiente se puede apreciar el efecto par-
ticularmente elevado de las nuevas materias del procedimien-
to en comparación con la testosterona conocida, su acetato,
así como de la dihidrotestosterona:

35	Compuesto comprobado	Peso de la vesícula seminal del ratón en mg. después de		
		16 días	21 días	
40	Testosterona	15	14	
	Dihidrotestosterona	15	14	
	17-metil-testosterona	16	14	
	17-metil-dihidrotestosterona	16	14	
	Testosteron-formiato	61	46	
	" -acetato	89	33	
	" -propionato	285	106	
	" -n-butirato	375	320	
	45	" -iso-butirato	334	135
		" -n-valerianato	400	514
" -caprinato		165	190	
" -benzoato		113	170	

Los nuevos ésteres han de emplearse en la terapéutica.



CLARKE MODET Y CIA

E J E M P L O 1.



1 parte de testosterona se disuelve en 4 partes de piridina seca, calentándose durante 1 ½ horas a 125° con 1,5 partes de anhídrido de ácido propiónico. Después se recoge en agua dejando reposar algún tiempo, lo cual provoca la cristalización. La masa de cristales es aspirada, nuevamente lavada con agua, secada sobre pentóxido de fósforo y después de la recristalización a partir de

hexano rinde un propionato-testosterona incoloro de F. 121-
60 123°.

La reacción puede llevarse a cabo también en presencia de otras bases terciarias, o hasta sin éstas últimas.

E J E M P L O 2.



65 En el baño de aceite se calienta durante 1 $\frac{1}{2}$ horas a 125° una solución de 1 parte de testosterona en 4 partes de piridina con 2 partes de anhídrido de ácido n-butílico. A continuación se mezcla con agua dejando reposar durante bastante tiempo, lo cual provoca una cristalización. El
70 producto de la cristalización es aspirado y lavado con agua, y se seca sobre pentóxido de fósforo. Después se recristaliza a partir del hexano o metanol diluido y se obtiene de éste modo el testosterona-n-butirato en forma de finas laminillas fácilmente enfieltradas de F. 111-113°.



75

E J E M P L O 3.



Se disuelve 1 parte de testosterona en 3 partes de piridina seca y se calienta con 2 partes de anhídrido de ácido iso-butílico durante 2 $\frac{1}{2}$ horas a 125°. Después se recoge en agua caliente agitando algo, produciéndose ya
80 después de corto tiempo la cristalización. Se pasa a aspirar y a lavar con agua, secando sobre pentóxido de fósforo. Después de recristalizar a partir de hexano o acetona diluida, se obtiene el testosterona-iso-butirato en forma de recias laminillas de F. 134-136°.

85

E J E M P L O 4.



Se mezcla una solución de 1 parte de testosterona

en 3 partes de piridina seca al frío con 1 parte de cloruro de ácido n-valeriano dejando reposar todo durante bastante tiempo a temperatura ordinaria. A continuación se vierte la
90 masa parcialmente coagulada en ácido sulfúrico muy diluído, se exime con éter y se lava la solución etérea con ácido sulfúrico diluído, solución de sosa y agua. El residuo de evaporación de la solución etérea es recrystalizado a partir de hexano y acetona diluída, obteniéndose de éste modo
95 el éster-testosterona-n-ácido valeriano de F. 109-111^o.

En lugar de cloruro de ácido valeriano puede emplearse también otro halógeno de ácido valeriano, como por ejemplo el bromuro.

De modo parecido se obtiene el éster ácido iso-
100 valeriano de F. 138-139,5^o.

E J E M P L O 5.



Partes iguales de testosterona y ácido caprínico se calientan durante 3 horas a 200^o en la atmósfera de nitrógeno. Entonces se recoge en éter, se lava la solución
105 etérea con solución de sosa y agua, vaporizándola finalmente. El residuo de cristalización producido después de algún reposo se recrystaliza de alcohol metílico absoluto o acuoso, obteniéndose de éste modo el éster-testosterona-ácido caprínico de F. 55-57^o.

E J E M P L O 6.



1,44 g. de testosterona se diluyen en piridina absoluta, añadiendo a ésta solución paulatinamente 1,0 g. de cloruro benzoílico. La mezcla de reacción se deja reposar durante varias horas, se recoge luego en ácido sulfú-



CLARKE, MODET Y CIA

110

115 rico diluido, se exime con éter lavando repetidas veces los
extractos etéreos unidos con ácido diluido, lejía diluida
y finalmente con agua. El residuo de la solución etérea se-
cada se purifica por recristalización a partir del hexano
y/o sublimación al vacío elevado, obteniéndose de ésta forma
120 el testosterona-benzoato de F. 198-200^a.

E J E M P L O 7.

0,5 partes de dihidrotestosterona se calientan
durante 1 $\frac{1}{2}$ horas a unos 100^a en 15 partes de piridina seca
y 5 partes de anhídrido de ácido propiónico, quedando una
125 solución casi incolora. Después se recoge en agua dejando
reposar durante algún tiempo, con lo que inmediatamente se
produce la cristalización. La masa es aspirada, lavada nue-
vamente con agua, y secada sobre pentóxido de fósforo y
después de la recristalización a partir de hexano produce
130 el dihidrotestosterona-propionato de F. 120-121^a.

En lugar de piridina pueden emplearse con el mismo
efecto otras bases terciarias, tales como por ejemplo la
dimetilanilina.

De un modo completamente análogo también se ob-
tiene por ejemplo el éster del ácido butílico, así como los
135 n-ésteres del ácido valeriano.

De manera parecida también se obtienen el andros-
tano-3-on-17-trans-ol-hexahidrobenzoato de F. 165-166^a y
androstano-3-on-17-cis-ol-hexahidrobenzoato de F. 136-137^a.



CLARKE, MODEY & CO

145,706

140

N O T A

Es objeto de ésta patente de invención que se solicita "Procedimiento de obtención de nuevos ésteres", que se caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer

145 la propiedad y explotación exclusiva:-

1) .- Procedimiento de obtención de nuevos ésteres de oxiquetonas saturadas o no saturadas del tipo del androstano-3-on-17-ols, c a r a c t e r i z a d o porque dichas oxiquetonas se tratan con medios de acilado que contengan
150 más de dos átomos de carbono tales que a parte del grupo que sirve para el acilado, no contiene ningún grupo halógeno o que pueda ser transformado en tal.

2) .- Procedimiento según reivindicación 1, c a r a c t e r i z a d o porque las materias de partida son
155 tratadas con medios de acilado ácidos-grasos tales, cuyo residuo de ácido contenga 3-10 átomos de carbono.

3) .- Procedimiento de obtención de nuevos ésteres conforme a la presente memoria y las reivindicaciones anteriores.



====000000====

H. J. Clarke 1928
CLARKE, MODE

[Handwritten signature]