



MEMORIA DESCRIPTIVA

para

solicitar una PATENTE de INVENCION por VEINTE años en ESPAÑA, por «PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE LA SERIE DE LA DIHIDROOESTRINA PARCIALMENTE ESTERIFICADOS, QUE CONTIENEN EL GRUPO HIDROXILO FENOLICO LIBRE», a favor de la razón social GESELLSCHAFT FÜR CHEMISCHEN INDUSTRIE IN BASEL (Sociedad para la Industria Química en Basilea) domiciliada en Basilea (Suiza).

====oo00oo====

La solicitante ha descubierto que se pueden obtener de una manera sorprendente compuestos de la serie dihidroestrina parcialmente esterificados, que contienen el grupo hidroxilo fenólico libre, cuando se tratan cuidadosamente los compuestos completamente esterificados de la serie de la dihidroestrina con agentes hidrolizantes. Por éste tratamiento, sólo los radicales ácidos de los grupos hidroxilos fenólicos son deshechos.

Los agentes hidrolizantes que entran en consideración son tanto los de naturaleza alcalina como los de naturaleza ácida. Como agentes alcalinos apropiados se citan por ejemplo los hidróxidos alcalinos, los carbonatos alcalinos, los hidróxidos alcalino-térreos, el óxido de magnesio, etc. Como agentes ácidos apropiados se mencionan por ejemplo los ácidos halogenohídricos, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, etc.

La reacción es efectuada preferentemente en presencia de disolventes apropiados, en particular de alcoholes tales como el alcohol metílico, etílico, isopropílico o también de acetona, de dioxano, etc., en caso dado en presencia de agua.

Entre los compuestos de la serie de la dihidroestrina, se entienden por ejemplo el oestradiol, la dihidroequilánina y el oestriol.

Así por ejemplo, se obtienen las sales 17-mono-étereas homogéneas del oestradiol partiendo de las sales dietéreas del oestradiol. De manera análoga se obtienen las sales 16, 17 - dietéreas del oestriol a partir de las sales triétereas del oestriol. Mientras que la saponifica-



CLARKE, MOSEY & CO

30 ción parcial de las sales dietéreas de los androstandioles
conduce a mezclas que en muchos casos sólo pueden separarse
muy difícilmente, la reacción según el procedimiento del
presente invento tiene lugar de una manera del todo homogé-
nea, y se obtienen los compuestos de la serie de la dihidro-
35 oestrina parcialmente esterificados, conteniendo el grupo
hidroxilo fenólico libre, en rendimiento por así decir cuan-
titativo. Este es el mismo caso que cuando los átomos de
hidrógeno de los grupos hidroxilos del producto inicial son
sustituídos todos por el mismo grupo acílico. Pero, también
40 se pueden deshacer parcialmente los compuestos esterifica-
dos mixtos de la serie de la dihidrooestrina.

Los nuevos compuestos obtenidos según el procedi-
miento del presente invento, pueden ser aplicados en tera-
péutica.

45 Los ejemplos siguientes ilustran el presente in-
vento, aunque sin limitarlo.

E J E M P L O 1.

A 1 parte de 3. 17 - dipropionato del oestradiol
(que funde a 104 - 105^o, preparado por ejemplo haciendo
50 accionar el anhídrido del ácido propiónico sobre el oes-
tradiol en solución piridínica), se añaden 50 partes de
una solución al 1 % de carbonato de potasa en alcohol metí-
lico al 90 %, removiendo durante cierto tiempo a tempera-
tura normal. El 3. 17 - dipropionato del oestradiol se di-
55 suelve lentamente. Luego se acidifica y precipita con 200
partes de agua. Se filtra el producto cristalino obtenido
y se lava con agua, con una solución diluída de carbonato



CLARKE, MODET Y Cia

de sodio y luego nuevamente con agua. El 17 - monopropionato
del oestradiol ya muy puro, puede ser, además, recristali-
60 zado en una mezcla de alcohol metílico y agua. Funde a 199 -
200°.

La duración de la reacción depende de la temperatu-
ra y de la dilución empleada.

E J E M P L O 2.

65 A una solución de 1 parte de 3, 17 - dipropionato
de oestradiol en 350 partes de alcohol metílico, se añade
0,15 partes de hidróxido de potasio, luego se deja reposar
la mezcla durante tiempo suficiente a temperatura ordinaria.
Después de haber acidulado y evaporado en el vacío, se dilu-
70 ye con 300 partes de agua. El precipitado cristalino así
obtenido es luego tratado según las indicaciones del ejem-
plo precedente, lo que produce nuevamente el 17 - monopro-
pionato del oestradiol que funde a 199 - 200°.

E J E M P L O 3.

75

A 1 parte de 3, 17 - di - n - butirato del oestra-
diol (que funde a 64 - 65°, preparado por ejemplo haciendo
reaccionar el anhídrido del ácido n - butírico con una solu-
ción piridínica de oestradiol), se añaden 50 partes de una
solución al 0,5 % de carbonato de sodio en alcohol metílico
80 al 95 % y se remueve durante cierto tiempo a temperatura
ordinaria. Después de haber acidulado, precipitado con agua
y tratado luego de la manera usual, se obtiene el 17 - mono -
n - butirato del oestradiol bajo forma de finas agujas



CLARKE, MODET Y CIA

85 cristalinias. Puede ser recristalizado en una mezcla de alcohol y de agua y funde a 166 - 167°.

De modo análogo se obtiene por ejemplo el 17 - mono - iso - butirato del oestradiol, que funde a 183 - 183,5°.

E J E M P L O 4.

90 A 1 parte de 3. 17 - n - divalerianato del oestradiol (punto de ebullición a 0,01 mm; 220 - 230° de temperatura tomada en el baño; preparado por ejemplo haciendo accionar el anhídrido del ácido n - valérico sobre una solución de oestradiol en la piridina), se añaden 50 partes de una solución al 0,50 % de carbonato de potasio en alcohol metílico al 95 % y se remueve durante cierto tiempo a 20°. El
95 n - divalerianato aceitoso pasa lentamente en solución. Luego se neutraliza y precipita con unas 200 partes de agua. El producto de reacción finamente cristalizado es recogido y lavado con agua, después con una solución diluída de carbonato de sodio y luego nuevamente con agua. Este producto,
100 además puede ser purificado por cristalización en una mezcla de alcohol metílico y de agua. El 17 - mono - n - valerianato del oestradiol funde a 144 - 145°.



CLARKE, MODET Y CIA.

E J E M P L O 5.

105 Se agitan durante algún tiempo a temperatura ordinaria 1 parte de 3. 17 - dicaprato del oestradiol (aceite; punto de ebullición a 0,001 mm. 260 - 265° de temperatura tomada en el baño, preparado por ejemplo haciendo accionar el cloruro de caprilo sobre el oestradiol en presencia de

110 piridina) y 60 partes de una solución a 0,5 % de carbonato
de potasio en alcohol metílico al 95 %.¹ Luego se neutraliza
con ácido clorhídrico, se precipita con agua y se termina
la operación de la manera usual.² Se obtiene el 17 - monoca-
prato del oestradiol bajo forma de finas láminas cristalinas
115 que pueden ser recristalizadas en una mezcla de alcohol me-
tílico y de agua. Funde a 112 - 112,5°.

En lugar del carbonato de potasio, también puede
recurrirse al hidróxido de bario, óxido de magnesio y cuer-
pos análogos.³

120

E J E M P L O 6.⁴

A 1 parte de 3. 17 - dipropionato de oestradiol
(que funde a 104 - 105°, preparado por ejemplo haciendo accio-
nar anhídrido de ácido propiónico sobre el oestradiol en so-
lución piridínica), se añaden 100 partes de una solución
0,5 normal de ácido clorhídrico en alcohol absoluto y se
125 agita la mezcla durante algún tiempo a temperatura ordina-
ria.⁵ El 3. 17 - dipropionato del oestradiol se disuelve
lentamente.⁶ Se neutraliza con una solución de carbonato de
sodio y precipita el producto de reacción bajo forma de ri-
130 nas agujas cristalinas, añadiendo lentamente 300 partes de
agua. El producto cristalino se lava con agua, luego con
una solución débilmente diluída de carbonato de sodio y
con agua. Para purificarlo, se puede además recristalizar
el producto en una mezcla de metanol y de agua. El 17 - mono-
135 propionato del oestradiol obtenido funde a 199 - 200°.⁷



CLARKE, MODET Y Co

E J E M P L O 7.^o

A 1 parte de 3.^o 17 - di - n - butirato del oestra-
diol (que funde a 64 - 65^o, preparado por ejemplo haciendo
accionar anhídrido del ácido n - butírico sobre una solución
140 piridina de oestradiol) se añaden 75 partes de una solución
al 2 % de ácido clorhídrico en alcohol absoluto y se remue-
ve durante algún tiempo a 20^o. El producto se disuelve len-
tamente. A continuación se neutraliza, se precipita con
agua y termina la operación según se ha indicado en el ejem-
145 plo 1. El 17 - mono - n - butirato del oestradiol obtenido
bajo forma de finas láminas cristalinas puede ser recrista-
lizado en una mezcla de alcohol y de agua y funde a 166 -
167^o.



150
CLARKE MOBET Y CIA

También pueden obtenerse de manera análoga otras
sales 17 - mono - etéreas, por ejemplo el caproato, el es-
tearato, el palmitato, luego también sales etéreas del áci-
do carbónico de compuestos del tipo del oestradiol que fun-
den a 171 - 172^o, o las sales 16, 17 - di - etéreas del
oestriol. En éste caso puede ser ventajoso partir de sa-
155 les etéreas mixtas cuyo átomo de hidrógeno del grupo hidro-
xilo fenólico es sustituido por radicales ácidos que pueden
ser deshechas fácilmente.

Este es particularmente el caso cuando se quieren
preparar compuestos de la serie de la dihidrooestrina, sus-
160 tituidos en posición 17 por radicales aromáticos por ejem-
plo el 17 - mono - benzoato del oestradiol, etc.

E J E M P L O 8.



Se agita una solución de 1 parte de 3. 17 - dipro-
pionato del oestradiol en 160 partes de alcohol etílico, en
165 presencia de óxido de platino reducido que ya contiene álca-
li sea por absorción, sea combinado químicamente. Después de
filtración y evaporación del alcohol en el vacío, queda un
aceite que cristaliza rápidamente; el producto cristalino
puede ser recristalizado en una mezcla de metanol y de agua.⁴
170 El 17 - mono - propionato del oestradiol obtenido, se pre-
senta en láminas cristalinas brillantes que funden a 199 °
200°.⁴

N O T A



CLARKE, MODET Y C^o

175

Es objeto de ésta patente de invención que se so-
licita "Procedimiento para la preparación de compuestos de
la serie de la dihidroestrina parcialmente esterificados,
que contienen el grupo hidróxilo fenólico libre", que se
caracteriza y define por las reivindicaciones siguientes,
que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer
180 la propiedad y explotación exclusiva.

1) ⁴.- Un procedimiento para la preparación de com-
puestos de la serie de la dihidroestrina parcialmente este-
rificados que contienen el grupo hidróxilo fenólico libre,
que consiste en tratar cuidadosamente los compuestos com-
185 pletamente esterificados de la serie de la dihidroestrina
con agentes hidrolizantes, preferentemente en presencia de
disolventes, por ejemplo de alcoholes, etc., hasta rotura
del radical del grupo hidroxilo fenólico.

2).- Un procedimiento según la reivindicación 1,
190 caracterizado por el empleo de agentes hidrolizantes alcalinos.

3).- Un procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado por el empleo de agentes hidrolizantes ácidos.

4).- Procedimiento para la preparación de compues-
195 tos de la serie de la dihidrooestrina parcialmente esterificados, que contienen el grupo hidroxilo fenólico libre, conforme a la presente memoria descriptiva y reivindicaciones anteriores.

====000000====

27 Junio 1958
CLARKE, MODET Y C.^{sa}

[Handwritten signature]

