

145961

MEMORIA DESCRIPTIVA

para

solicitar un CERTIFICADO de ADICION a la patente principal sin número todavía presentada ante la Jefatura de Industria de Guipúzcoa en San Sebastián, a las 11,30 horas del día 10 de Junio 1938, por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES ETEREAS ALIFATICAS DE LA SERIE DE LA DIHI-DROESTRINA", a favor de la razón social suiza, Sociedad para la Industria Química en Basilea, domiciliada en Basilea (Suiza), por "MEJORAS EN LA PATENTE PRINCIPAL".

-----oo00oo-----



CLARKE, MODET Y Co

La solicitante ha encontrado que se pueden obtener nuevas sales etéreas mixtas alifáticas - aromáticas del oestradiol, que poseen una duración de acción particularmente larga, cuando se hacen accionar agentes acilantes sean aromáticos o alifáticos que contienen más de dos átomos de carbono, sobre las sales etéreas del oestradiol cuyo átomo de hidrógeno de uno de los grupos hidroxilos es substituído ya sea por radicales de ácidos alifáticos que contienen más de dos átomos de carbono, ya sea por radicales de ácidos aromáticos.

5

10

Agentes acilantes apropiados son por ejemplo los propios ácidos, sus anhídridos, sus halogenuros o sus sales etéreas con alcoholes inferiores (transformación de una sal etérea en otra sal etérea) o también las cetenas correspondientes. Los ácidos alifáticos empleados pueden ser de cadena normal o ramificada, saturada o sin saturar.

15

Los ácidos que entran en consideración son por ejemplo el ácido benzóico, los ácidos toluílicos, ácido propiónico, los ácidos butíricos, los ácidos crotónicos, los ácidos valeriánicos, los ácidos caproicos, el ácido cenantílico, el ácido caprílico, el ácido polargónico, el ácido cáprico, el ácido láurico, el ácido mirístico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, etc., luego las sales etéreas apropiadas del ácido carbónico. Las sales etéreas con ácidos sustituidos, por ejemplo con ácidos que contienen grupos hidroxílicos o átomos de halógeno, por ejemplo el ácido salicílico, el ácido láctico, etc., también se prestan para ello.

25




CLARKE, MOBET Y C^o

20

Cuando se inyectan a ratas castradas, por ejemplo
dos días seguidos cada vez 25 γ de una sal dietérea mix-
30 ta del oestradiol, disuelta en 0,5 ccm. de aceite de sésamo,
y se determina la duración del oestrus por frotamiento va-
ginal, se observará que la sal etérea ya conocida, el 3 -
monobenzoato del oestradiol, solo acciona durante 15 días,
mientras la duración del oestrus es de 120 días por ejemplo
35 para el 3 - benzoato - 17 - propionato, para el 3 - benzoato
- 17 - n - butirato así como para el 3 - benzoato - 17 -
a - valerianato. Los nuevos compuestos obtenidos pueden ser
empleados en terapéutica.

Los ejemplos siguientes ilustran el presente in-
40 vento, no obstante, sin limitarlo.

E J E M P L O 1º.



Se calientan durante cierto tiempo a 100 - 105º
en el baño de aceite, 1,5 partes de 3 - monobenzoato del
oestradiol con una mezcla de 10 partes de piridina y de 5
partes de anhídrido propiónico. Después del enfriamiento,
45 se añaden lentamente 300 partes de agua, el 3 - benzoato -
17 - propionato del oestradiol se separa bajo forma crista-
lina ya muy puro. El producto cristalino filtrado se lava
con una solución ⁿ de carbonato de sodio, y después con
50 ₁ agua. Para purificar aún más ésta sal etérea, se la puede
por ejemplo cristalizar en una mezcla de acetona y de alcohol,
El 3 - benzoato - 17 - propionato de oestradiol obtenido
funde a 167 - 168º.

55 Esta reacción también puede tener lugar en presencia de otras bases terciarias, por ejemplo de dimetilanilina, de quinoleína, etc., o incluso en ausencia de bases de ésta naturaleza.

60 Como agente acilante también se puede recurrir por ejemplo al ácido propiónico, en caso dado en presencia de un agente de condensación.

65 También se puede obtener de manera análoga el 3 - benzoato - 17 - n - butirato del oestradiol que funde a 128 - 129°, por ejemplo a partir ya sea del 3 - benzoato, ya sea del 17 - n - butirato del oestradiol. De manera análoga, también se obtiene el 3 - benzoato - 17 - n - valerianato del oestradiol que funde a 133 - 133,5°, así como las sales etéreas mixtas correspondientes que son sustituidas en posición 17 por ejemplo por los radicales cápricos, esteáricos o palmíticos.

E J E M P L O 2º.

75 Se disuelven 2,0 partes de 3 - monopropionato del oestradiol que funde a 125 - 126°, en 15 partes de piridina y se añade, removiendo, 1,3 partes de cloruro de benzoino. Después de haber dejado reposar la mezcla durante 12 horas a temperatura ordinaria, se añaden 300 partes de agua y se extrae el aceite precipitado con el éter. Se lava la solución etérea con agua, con una solución $\frac{n}{1}$ de carbonato de sodio, con agua, con ácido sulfúrico $\frac{n}{1}$, y luego con agua $\frac{1}{1}$ y se seca sobre sulfato de sodio. Después de haber expul-



170
400
01

CLARKE, MODET Y CIA

80 sado el disolvente, el 3 - propionato - 17 - benzoato del
oestradiol queda bajo forma de una substancia cristalina
que se puede recrystalizar en una mezcla de acetona, de al-
cohol y de agua. Funde a 165 - 166°.

85 En lugar del cloruro de benzoilo también puede ser
empleado con el mismo éxito otro halogenuro, por ejemplo el
bromuro.

El mismo compuesto también es obtenido tratando
el 17 - monobenzoato del oestradiol con un agente propioni-
lante. De manera análoga se consigue el 3 - n - butirato -
90 17 - benzoato del oestradiol que funde a 141,5 - 142°, a par-
tir, por ejemplo del 3 - n - butirato o del 17 - benzoato
del oestradiol.

N O T A

Es objeto de éste certificado de adición a la pa-
tente principal sin número todavía presentada ante la Jefatu-
ra de Industria de Guipúzcoa en San Sebastián, a las 11,30
horas del día 10 de Junio de 1938, por «procedimiento para
la preparación de nuevas sales etéreas alifáticas de la serie
de la dihidrooestrina», unas mejoras en el objeto de ésta
100 patente, que se caracterizan y definen por las reivindica-
ciones siguientes, que constituyen su novedad y sobre las
cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva:

1).- Un modo de ampliación del procedimiento de la
solicitud de patente principal, que permite obtener nuevas
105 sales etéreas mixtas alifáticas - aromáticas del oestradiol,



CLARKE, MOSEY & CO

que consiste en hacer accionar agentes acilantes, sean aromáticos o alifáticos que contienen más de dos átomos de carbono, sobre las sales etéreas del oestradiol cuyo átomo de hidrógeno de uno de los grupos hidroxílicos es sustituido
110 ya sea por radicales de ácidos alifáticos que contienen más de 2 átomos de carbono, ya sea por radicales de ácidos aromáticos.

2).- Mejoras en el objeto de la patente principal, con arreglo a la presente memoria descriptiva y reivindicación anterior.
115



2 Agosto 1958
CLARKE, MODY & CO
-----oo00oo-----
[Handwritten signature]