

5000



CLARKE, MODET Y Co

MEMORIA DESCRIPTIVA

para

solicitar una PATENTE de INVENCION por VEINTE años, en ESPAÑA, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS ENGLDERIVADOS QUE CONTIENEN EL NUCLEO DE LA ESTERINA", a favor de la razón social suiza "GESELLSCHAFT FUR CHEMISCHE INDUSTRIE IN BASEL" (Sociedad para la Industria Química en Basilea) domiciliada en Basilea (Suiza).

---000000---

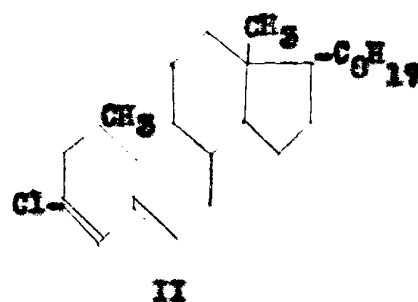
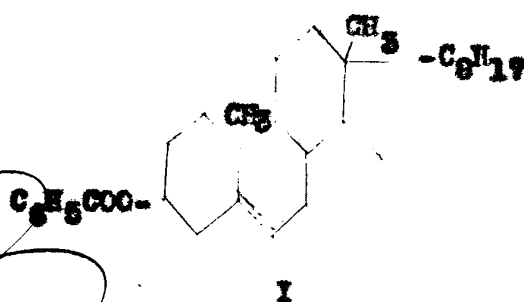
Se ha descubierto el hecho sorprendente de que se pueden obtener nuevos englderivados que contienen el

moleculo de la esterina, cuando se hacen actuar sobre las combinaciones 3-quetónicas, conteniendo el moleculo de la esterina agentes de acidilación en presencia o ausencia de agentes que se combinan con el ácido.

Como agente de acidilación entran en consideración, por ejemplo, los halogenuros ácidos orgánicos o inorgánicos o sus anhídridos. Empleando halogenuros ácidos orgánicos pueden originarse ésteres orgánicos de los enoles y/o sus halogenuros. Los primeros se producen preferentemente trabajando en recipientes abiertos, pudiendo desprenderse el hidrógeno halogenado que se forma, mientras que los últimos se forman sobre todo en recipientes cerrados. Así por ejemplo, haciendo actuar el cloruro benzóico sobre la $\Delta^{4,5}$ colestenoína - (3), se obtiene o bien el éster benzóico del cual es la fórmula I o su cloruro de la fórmula II.



CLARKE, MODET Y Cia



Los nuevos enolderivados están destinados al uso terapéutico, o bien como productos intermedios para la obtención de combinaciones terapéuticamente activas.

E J E M P L O 1.

10 partes de $\Delta^{4,5}$ - colestenoína - (3) se hierven durante 40 horas con 8 partes de cloruro benzóico en

25 50 partes de bencina pura (punto de ebullición 100°). Des-
pués de una destilación lo más completa posible de la benci-
na y del cloruro benzófico en el vacío, se calienta el pro-
ducto de reacción con 1/2 n- de lejía de sosa cáustica en
el baño maría, diluyendo después con agua y extrayéndolo
30 con éter. La solución etérea se lava con sosa cáustica y
agua, secando sobre sulfato sódico. El enolbenzoato de la
colestenona se cristaliza en parte al evaporarse el disol-
vente; se le agita con un poco de acetona hasta formar una
papilla, se escurre y se lava en el escurridor con acetona
35 fría hasta que ésta fluya incolora. De éste modo pueden ob-
tenerse 9,1 partes de éter incoloro de F. 116 - 117°. De
la lejía madre puede recuperarse aún más cantidad de éste
producto. Con el tetranitrometano, el éter enólico adquie-
re una profunda coloración roja.

40 La reacción también puede ser llevada a cabo en
ausencia de un disolvente, por ejemplo por calentamiento
de colestenona con cloruro benzófico a 160 - 170°. Además,
para combinar al ácido clorhídrico que se produce, puede
añadirse una base terciaria, como piridina y otros cuerpos
análogos. De una manera parecida se obtiene también el enol-
éster isómero benzófico de $\triangle^{1,2}$ - colestenona - (3).

E J E M P L O 2.

10 partes de colestenona se calientan durante
22 horas a 100° en el tubo cañón con 50 partes de cloruro
30 benzófico. Después de separar por destilación el cloruro



CLARKE, MODET Y CIA

benzofílico sobrante en el vacío, el producto oleoso se calienta durante 30 minutos en el baño maría con lejía 1/2 normal de sosa; luego se diluye con agua y se extrae con éter. La solución etérea se agita con lejía y agua y se seca sobre sulfato sódico. El producto oleoso de reacción se cristaliza por adición de un poco de acetona, obteniéndose 9 partes de cloruro del enol. En estado puro funde a 61,5 - 62,5°. El nuevo cloruro presentaba con tetranitrometano una coloración amarilla pardo intenso.

55

E J E M P L O 3.

60

2 partes de colestenona se calientan en el tubo cañón durante 16 horas a 100° con 10 partes de cloruro acetílico. Después de decantar el contenido del tubo en agua, el producto de reacción se extrae con éter; la solución etérea se lava con lejía y agua y se seca sobre sulfato sódico. El aceite obtenido por evaporación del disolvente no produce ninguna semicarbazona y cristaliza después de un reposo prolongado. El cloruro sencillo no saturado puede ser recristalizado por medio de acetona, de una mezcla de alcohol-hexano o de alcohol-benzol. Funde a 81° y produce con tetranitrometano una coloración amarilla pronunciada.

65



CLARKE, MODET Y CO
70

75

E J E M P L O 4.

10 partes de \triangle ^{4,5} - androsteno-dion(3,17) se hierven durante 40 horas con 16,5 partes de cloruro benzofílico en 400 partes de bencina pura (punto de ebullición

100°). Al refrigerar a temperatura normal, se separa el nuevo éster en cristales de bella estructura. Luego se escurre y lava con bencina fría. El compuesto empieza a licuar a 168° y funde bajo descomposición, entre 176 y 180°. Las pequeñas agujas incoloras dan con tetranitrometano una coloración amarillo-parda pronunciada.

El rendimiento de éster enólico importa un 70 %. El análisis indica que se trata de un monoéster de la androstendiona enolizada en la posición - 3.

85

E J E M P L O 5.

Según el método de trabajo describe en el ejemplo 1, de 20 partes de colestanona y 16 partes de cloruro benzílico se obtienen 21,5 partes del enolbenzoato de la colestanona del F. 127 - 128° (de la acetona).

90

E J E M P L O 6.

0,2 partes de \triangle ^{4.5} - androstendiona - (3,17) se calientan hasta ebullición durante 45 horas con 7 partes de anhídrido acético y 0,2 partes de acetato de gal recientemente fundido. El contenido del matraz es vertido en agua, siendo el producto de reacción extraído con éter. La solución se lava con una solución de sosa diluida, lejía alcalina y agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente queda una mezcla que cristaliza en parte y puede ser escurrida después de haber añadido poca cantidad de metanol. Luego se disuelve el producto en

95

100



CLARKE, MODET & Co

metanol y se separan las partes impuras que se precipitan
105 primeramente. Después de concentrar la solución, al cabo de
una refrigeración prolongada a - 10° se separan bellas agu-
jas del enolmonoacetato del $\triangle^{4,5}$ - androsteno-dieno-(3,17),
que pueden ser recristalizados por medio de metanol, que
funden a 127 - 129° y que con tetranitrometano producen una
coloración pardo amarilla.

E J E M P L O 7.

0,256 partes de benzoato de testosterona se calien-
110 tan hasta ebullición durante unas 44 horas en 12,5 partes
de bencina y 2,3 partes de cloruro benzoílico. Después de
absorber la bencina y el cloruro benzoílico, se cristaliza
el enolbenzoato del benzoato de testosterona - 17 -, pudien-
do ser obtenido en estado puro por trituración con acetona
115 (F. 163 - 164° bajo descomposición).

Del modo análogo, partiendo del testosteronacetato,
se obtiene el 3-enolbenzoato del testosteron-17-acetato del
F. 175 - 177°.

E J E M P L O 8.

0,1 partes de testosterona se llevan a la ebulli-
120 ción durante unas 42 horas con 3,5 partes de anhídrido acé-
tico y 0,2 partes de acetato de cal recién fundido. El pro-
ducto de reacción es vertido en agua y extraído con éter.
Después del lavado de la solución etérea con una solución
125 de sosa diluida, lejía alcalina diluida y agua, se seca con



CLARKE, MODET Y CIA

sulfato sódico; el disolvente se evapora, se remueve el producto de reacción obtenido con acetona y se escurre. El enolacetato así obtenido del acetato de testosterona-17 funde a 150 - 151° y puede ser recristalizado por medio de alcohol.

139 Tratado con tetranitrometano produce una coloración parda pronunciada.

De modo análogo, por calentamiento de colesteronona con anhídrido acético hasta que se haya terminado la transposición en presencia o ausencia de un disolvente, se obtiene el enolacetato de la colesteronona de F. 78° que tratado con tetranitrometano da una coloración parda y puede ser recristalizado por medio de acetona-alcohol.

En lugar del anhídrido acético también puede emplearse un halogenuro de ácido acético, como por ejemplo cloruro acético o bromuro acético. Como agente de acidificación también se prestan las ketonas, como por ejemplo la ketona propiamente dicha.



E J E M P L O 9.

145 0,2 partes de testosteronpropionato y 0,4 partes de acetato sódico exento de agua, se calientan hasta ebullición durante 41 horas en 7 partes de anhídrido acético. Después de aplicar el tratamiento explicado en los ejemplos anteriores, se obtiene el enolacetato -3 del propionato de testosterona-17 del F. 140 - 141° que, con el tetranitrometano da una coloración parda.

De modo parecido se obtiene el enolpropionato -3 del acetato de testosterona-17 partiendo del de testoste-

CLARKE, MODET Y Co

rona. Después de la recristalización del metanol funde a
139,5 - 141° y tanto con testosteron-17-acetato como con tes-
155 testosteron-3-enolacetato-17-propionato produce una fuerte de-
presión del punto de fusión.

Partiendo de los correspondientes testosteron-bu-
tiratos también se recupera por ejemplo el 3-enolacetato del
testosteron-17-n-butirato del F. 96,5-98°, el 3-enolacetato
160 del testosteron-17-iso-butirato del F. 134 - 136° así como
el 3-enolpropionato del testosteron-17-iso-butirato del F.
133,5-135°.

E J E M P L O 10.

0,1 partes de testocsterona (o propionato de tes-
165 testocsterona-17) se hierven al reflujo durante unas 5 horas
con 4 partes de anhídrido propiónico y 0,2 partes de propio-
nato sódico. Después del tratamiento descrito en el ejemplo
8, se obtiene el 3-enolpropionato del propionato de testoc-
sterona-17 que funde a 125 - 127°, y que tratado con tetra-
170 nitrometano produce una coloración parda, originando una
depresión del punto de fusión con ayuda del propionato de
testocsterona-17.

De modo parecido se consiguen obtener también
diésteres normales o mezclados de la testocsterona con otros
175 ácidos, como por ejemplo ácido n- e iso-butílico, ácidos
valeríánicos o ácido palmítico.

También pueden obtenerse correspondientes enol-
ésteres, partiendo por ejemplo de la androstandiona-(3,17).



CLARKE MODET Y Cia

180 androstanola -(17)-on-(3), \triangle ^{1,2} - androstendiona- \triangle ^{1,2} -
185 colestenoza, \triangle ^{1,2} - androstenola (17)-on-(3), respectiva-
mente de sus derivados.

E J E M P L O 11.

0,1 partes de progesterona se calientan durante
40 horas hasta ebullición con 8,5 partes de anhídrido acéti-
185 co y 0,2 partes de acetato sódico anhidro. Después del tra-
tamiento descrito en los ejemplos anteriores, se obtiene
el 3-enolacetato de la progesterona del F. 135 - 136,5°
que con el de tetranitrometano da una coloración parda.

E J E M P L O 12.

190 0,1 partes de progesterona se hierven en el re-
flujo durante 5 horas con 5 partes de anhídrido propiónico
y 0,2 partes de propionato sódico anhidro. El 3-enolpropio-
nato de la progesterona obtenido, se recristaliza por me-
dio del metanol y funde a 134 - 136°. Tratado con tetranit-
tometano produce una coloración parda intensa, y con pro-
gesterona origina una depresión del punto de fusión.

De modo análogo pueden obtenerse también otros
enolésteres de la progesterona como por ejemplo, los butirato-
s, valerianatos, el estearato e el benzoato del F. 190 -
200 192°.

E J E M P L O 13.

1 parte de testosteronaacetato y 1 parte de n-bu-
tirato de sodio exento de agua se calientan durante unas 15



CLARKE MODET Y Co 195

205 horas a 190 - 200° con 2 partes de bencina y 18 partes de anhídrido de n- ácido butílico. Después de la destilación de la bencina y del anhídrido del ácido butílico en el vacío, se mezcla con alcohol acuoso y se obtiene el 3-enol-n-buti-
210 rato del testosteron-17-acetato en forma de agujas. Funde después de la recristalización del metanol a 98 - 99° y con tetranitrometano tinte en color pardo obscuro.

De modo análogo se obtiene del testosteronpropio-
nato el 3-enol-n-butirato del testosteron-17-propionato del F. 79 - 80°.

215 De manera parecida también pueden ser transpues- tas combinaciones de la serie de la hormona cortical de las cápsulas suprarrenales, como por ejemplo la misma hormona cortical, oxiprogesterona-21 y sus ésteres, en sus deriva- dos enólicos como acetatos, propionatos, acetato propiona- tos y similares.



220

N O T A

CLARKE, MOSEY & CO

225 Es objeto de ésta patente de invención que se so- licita "Procedimiento para la obtención de nuevos enolderi- vados que contienen el núcleo de la esterina", que se ca- racteriza y define por las reivindicaciones siguientes, que constituyen su novedad y sobre las cuales ha de recaer la propiedad y explotación exclusiva:-

1).- Procedimiento de obtención de nuevos enol- derivados que contienen el núcleo de la esterina, caracte- rizado en que sobre combinaciones 3-ketónicas que contienen

230 el núcleo de esterina se hacen actuar agentes de acidificación en presencia o ausencia de medios que combinan el ácido.

2).- Procedimiento para la obtención de nuevos enolderivados que contienen el núcleo de la esterina, con arreglo a la presente memoria descriptiva y reivindicación anterior.



235

27 Apr 1928
CLARKE, MOET Y CA

-----000000-----