

AÑO

Expediente núm.



241206

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

ALTER, S.A., de nacionalidad

Española domiciliado en Madrid

calle de Mateo Inurria núm. 7

por:

« OBTENCIÓN DE ESTERES DE HORMONAS CORTICALES, ANDROGENAS O ESTROGENA
POR TRANSESTERIFICACION Y ALCOHOLISIS »

bar

241206



241206

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

ALTER, S.A., de nacionalidad española, residente en Madrid, Calle Mateo Inurria número 7, por:

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES DE HORMONAS CORTICALES, ANDROGENAS O ESTROGENAS POR TRANSESTERIFICACION Y ALCOHOLISIS.

Memoria descriptiva

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para obtener una gran variedad de esteres de hormonas esteroides, ya sea las de acción cortical, andrógena o estrogénica. Desde hace algunos años se viene centrando mucha atención en los esteres de estas hormonas, cuyo ácido esterificante contiene de 5 a 18 átomos de carbono, a los cuales corresponde farmacológicamente una acción retardada muy interesante.

Hasta el presente estos esteres se obtenían por la acción de anhídridos o cloruros de ácido sobre la hormona esteroide (en forma de alcohol libre) disuelta en piridina u otra base orgánica,



241206

diluida o no con un disolvente indiferente. Este procedimiento presenta notables inconvenientes que solo vienen aliviados por el alto precio de estas substancias. Especialmente incómoda es la operación de saponificar la hormona que comercialmente acostumbra a existir en esteres de ácidos sencillos (acético, propionico) así como la de preparar los distintos cloruros o anhídridos de ácido.

La idea central del presente invento consiste en evitar estas dos molestias, usando para ello un proceso de transesterificación. Así se logra el objeto deseado, haciendo reaccionar un ester comercial (de ácido de pocos carbonos) de la hormona esteroide con un ester metílico (o etílico) del ácido que interesa esterifique la hormona. Con ello se evita la saponificación previa del ester comercial y se reduce la preparación de anhídridos y cloruros de ácido a la de esteres metílicos o etílicos, siempre más cómoda y barata. El proceso es especialmente adecuado cuando el ester que se toma como punto de partida es de pocos átomos de carbono, pues en el transcurso de la reacción forma un ester relativamente volátil, comparado con las otras substancias que intervienen en la reacción, pudiéndosele eliminar continuamente a través de una columna de destilación y obtener altos rendimientos de conversión. Por la utilización de la presión adecuada, puede estabilizarse la temperatura de reacción y por la adición de catalizadores alcalinos (etoxidos, carbonatos), neutros (cloruro de zinc, de estaño, etc.) o ácidos (hidroxifluobóricos) se consigue efectuar la reacción en tiempos mínimos.



En algún caso particular ya se dispone de la hormona en forma de alcohol libre. Aún en tal caso es útil la idea de este invento, pues con la misma manera de operar y los mismos catalizadores, se obtiene un intercambio de alcoholes en el ester, o sea una alcoholí-
40 lisis. Es evidente que en tal caso lo que se elimina por destilación durante la operación, no es un ester, sino alcohol metílico o etílico.

Ejemplo 1

45 Preparación del enantato de testosterona.- En un balón de cuatro litros de capacidad provisto de un baño de vapor, se coloca en su boca central una columna de Vigreux de un metro de longitud y 5 cm. de diámetro, colocando en su parte superior un termómetro. La tubu-
50 ladura lateral de la columna va unida a un refrigerante descendente y éste conectado a una bomba de vacío a través de un manostato que permita regular el vacío hasta cerca de 1 mm. En la segunda boca lateral del balón se dispone un tubo de bromo con llave para adición de la solución de catalizador; mientras que la tercera boca se provee de un tubo con llave que desemboca capilarmente debajo
55 del nivel del líquido del balón, por el cual puede introducirse tanto una corriente de gas inerte, como un líquido de bajo punto de ebullición, con objeto de regularizar ésta.

En el balón se colocan 1500 c.c. de enantato de metilo (el exceso hace de disolvente) y 350 g. de propionato de testosterona.
60 En el tubo de bromo se coloca el catalizador, que en este caso es una solución metanólica al 2-5% de metilato sódico, en cantidad de unos 20-50 c.c. Se calienta el líquido y se añade cosa así como la cuarta parte del catalizador, conectando a continuación un vacío de unos 30-50 mm. hasta conseguir suave ebullición, sin que el ter-



241206

65 mómetro de la parte superior de la columna sobrepase los 50°C.
Así se van añadiendo el resto del catalizador en pequeñas porciones en el transcurso de una a dos horas, manteniendo todavía la ebullición otra media hora, regularizada siempre por la entrada de nitrógeno o metanol por el capilar.

70 Una vez finalizada la operación, se disminuye la presión hasta unos 20 mm. con el fin de que destile lo más rápido posible una gran parte del exceso de enantato de etilo. Se enfria el contenido del balón, se diluye con eter, se lava con agua varias veces, se seca con sulfato sódico y al día siguiente se evapora el eter a baño maria y el resto de enantato de etilo al vacío. Queda un residuo oleoso de enantato de testosterona en cantidad de 345 g. Puesto en nevera se solidifica la masa, que recristalizada en alcohol-eter en nevera da un producto de p.f. 35°C.

Ejemplo 2

80 Obtención de otros esteres de testosterona.— Para la obtención de otros muchos esteres de testosterona, puede seguirse la metódica del ejemplo 1, con las variantes que imponen las variadas volatilidades de los esteres. Así para obtener esteres de ácidos de 5 y 6 átomos de carbono es preciso mejorar el poder separador de la columna de destilación dotandola de un adecuado dispositivo de reflujo; para ácidos de 8, 9 y 10 carbonos es preciso trabajar a presiones más bajas; pero los de 11, 12, 14 ha sido necesario añadir un diluyente inerte para regularizar la temperatura de reacción y arrastrar el ester volatil formado o en su defecto, regularizar la temperatura termostáticamente y añadir lenta entrada de metanol por el capilar. Para la obtención del palmitato (16 carbonos) ha sido preciso bajar mucho la presión en la destilación final para recuperarlo.

85

90



241206

Con estas variantes del procedimiento se han obtenido los

95

siguientes esteres:

valerinato p.f. 109-10

isovalerato 138-40

capronato aceite

caprato aceite

100

laurato aceite

miristato aceite

4-metoxibutirato 55-7

ciclopentano-propionato. 99-100

trimetilacetato 156-7

105

benzoato 198-9

Ejemplo 3

Obtención de 17-monoesteres de estradiol.- Para aplicar la idea de

este invento a este caso es menester partir del dipropionato de estradiol (una de las formas más corrientes) y por transesterifi-

110

cación, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 obtener los diesteres de los distintos ácidos. Estos diesteres tienen pocas aplicaciones terapéuticas y por esto suelen convertirse en 17-monoesteres por hidrólisis suave en solución hidroalcohólica. También podría partirse del 3-benzoato de estradiol, saponificarlo y

115

aplicar el procedimiento del ejemplo 4.

Así se han obtenido los siguientes 17-monoesteres de estradiol:

Valerianato p.f. 143-5

Capronato aceite

120

Enantato aceite

Caprilato 117-8

Caprato 112-3

Ciclopentanopropionato 90-1



241206

Ejemplo 4

125 Obtención de esteres de estrona de etinilestradiol y de dietilbes-
trol.- En la obtención de estos tres tipos de esteres de hormona
estrogenas naturales y sinteticas, se ha dado el caso de tener que
partir de la forma alcohol libre. Para ello se ha seguido la metó-
dica de alcoholísis, con un procedimiento en todo similar al del
130 ejemplo 1. Solo debe tenerse en cuenta que el producto que se for-
ma y debe destilarse para desplazar el equilibrio, es en este caso
metanol o etanol, simplificandose así el problema de la columna.

Ejemplo 5

135 Obtención de esteres de desoxicorticosterona.- La obtención de es-
tos esteres no puede hacerse facilmente de forma directa y así de
ordinario se forma el ester en la posición adecuada antes del final
de la síntesis; de esta manera se obtiene el acetato (DOCA). Cuando
se quiere obtener una gran variedad de esteres a partir del acetato
comercial, la saponificación es operación delicada por razón de la
140 alta sensibilidad de la desoxicorticosterona a los álcalis. Por es-
ta razón se acostumbra a partir de la 21-diazopregnenolona que por
reacción con los ácidos permite obtener una gran cantidad de este-
res, si se sigue una oxidación de la posición 3.

145 Así se comprenderá que la aplicación de la idea principal de
este invento, produce en este caso más ventajas que en los ante-
riores. La metódica seguida es la misma que en el ejemplo 1, con
la sola diferencia que aquí han dado mejor resultado los cataliza-
dores neutros (cloruro de zinc) y más todavía los ácidos (ácidos
hidroxifluobóricos).

150 De esta manera se han obtenido los siguientes esteres:

- butirato p.f. 109&10²
- valerianato. 83&5²
- caprilato 62&3



palmitato 59^o-60^o
 benzoato 208^o-9^o
 trimetilacetato 200^o-1^o

241206

155

241206

REIVINDICACIONES

160

1).- Procedimiento de obtención de esteres de hormonas corticales, andrógenas o estrógenas por transesterificación y alcoholisis, caracterizado porque las correspondientes hormonas se convierten en sus esteres mediante un intercambio de grupos (transesterificación) entre un éster de la hormona esteroide con un ácido de pocos carbonos y un éster metílico o etílico del ácido cuyo ester interesa formar.

165

2).- Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque los esteres de hormonas de pocos átomos de carbono, por ejemplo, propionato de testosterona se transforma en un éster de un ácido de mayor número de carbonos, por ejemplo, en enantato de testosterona calentando propionato de testosterona con enantato de metilo eliminando el nuevo ester formado por destilación a través de una columna de destilación apropiada.

170

175

3).- Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 2), caracterizado por acelerar la reacción por el uso de catalizadores de naturaleza alcalina (etoxidos, hidróxidos, carbonatos) neutra (cloruros de zinc, etc.) o ácida (hidroxifluobóricos) y llevarla a un alto rendimiento por desplazamiento del equilibrio mediante continua destilación del ester volátil formado.

180

4).- Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 3) caracterizado por regularizar la temperatura y la ebullición por la introducción lenta a través de un capilar de un líquido de punto de ebullición bajo (metanol, etanol absoluto, etc.).



241206

185 5).- Procedimiento según las reivindicaciones 1) a 4), caracterizado porque la materia prima es la hormona sin esterificar en forma alcoholica, más un ester metílico o etílico del ácido cuyo ester hormonal interesa.

6).- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES DE HORMONAS CORTICALES, ANDROGENAS O ESTROGENAS POR TRANSESTERIFICACION Y ALCOHOLISIS.

Esta Memoria consta de ocho hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 15 de Abril de 1.958

Bacallada