

30 JUL 1959



251166

MEMORIA DESCRIPTIVA

251166

para solicitar

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

e n

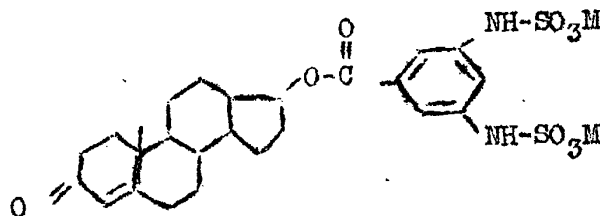
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOThERAPIE, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS HIDROSOLUBLES DE UNA HORMONA ESTEROIDE".-

El objeto del presente invento es un procedimiento de preparaci3n de derivados hidrosolubles de una hormona esteroide, a saber, las sales alcalinas de 3,5-disulfamilbenzoatos de testosterona de f3rmula general I:



I

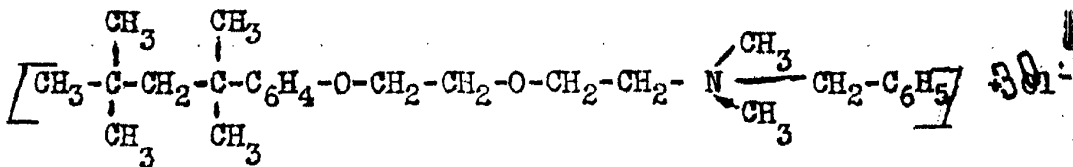
- 2 -

251166

representando M un metal alcalino como el sodio, el potasio o el litio.

Como se sabe, tales derivados hidrosolubles pueden presentar un interés cuando se trata de administrar rápidamente
5 dosis elevadas de hormona y es preciso, por tanto, obtener, para no inyectar volúmenes elevados, derivados hidrosolubles que presenten una solubilidad en agua bastante elevada. Tal es el caso del 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona disódico, cuya solubilidad en agua a 20° sobrepasa del 17%.

10 Para obtener este compuesto se prepara primeramente, de acuerdo con el presente invento, el 3,5-dinitrobenzoato de testosterona de preferencia por esterificación de la hormona con un derivado funcional del ácido 3,5-dinitrobenzoico como su cloruro, anhídrido o un anhídrido mixto, después se
15 trata el ester formado por una mezcla de bisulfito y de sulfito sódico acuoso en presencia de un tercer disolvente que permita la solubilización del 3,5-dinitrobenzoato de testosterona en el medio de reacción, como la dimetilformamida. La operación se realiza en caliente, preferentemente a reflujo.
20 Tiene lugar reducción de las funciones nitradas con formación simultánea del correspondiente disulfamato soluble. Se añade entonces, de acuerdo con otra particularidad del invento, una sal de amonio cuaternario que pueda dar una sal insoluble por doble descomposición, como el cloruro de bencildinetil-2-(2-(p-1,1,3,3-tetrametilbutilfenoxi) etoxi)-etilamonio, II, denominado aquí en lo que sigue con el término comercial "hyamine 1622". Se separa la sal de hyamine 1622 del 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona insoluble, se recoge en un disolvente no miscible con agua con el cloroformo, cloruro de n-
25 tileno, etc., y se purifica por lavado con agua.
30



II

251166

La sal de hyamine se transforma a continuación en sal potásica por doble descomposición con una sal de potasio soluble en un alcohol inferior, después se liberan las funciones ácidas del 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona por acidificación y extracción del ácido libre o por medio de una resina cambiadora de iones y se neutraliza con sosa. La sal de sodio se aísla por adición de un disolvente miscible con el agua en el que sea insoluble y se purifica, si fuese necesario, por recristalización en agua.

Los ejemplos siguientes aclaran el invento sin limitarlo en ningún modo. Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea determinados en el bloque de Maquenne.

Ejemplo 1: Preparación del 3,5-dinitrobenzoato de testosterona.

12 g de testosterona se disuelven con agitación en una mezcla de 48 cm³ de benceno y de 12 cm³ de piridina y a continuación se introducen, sin sobrepasar los 50° y sin interrumpir la agitación 14 g de cloruro de dinitrobenzoilo y se continúa la calefacción a 50° durante otros tres cuartos de hora. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añade benceno, se lava con ácido clorhídrico para eliminar la piridina, con agua, con carbonato sódico en solución acuosa saturada, con agua y se seca la solución bencónica sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a sequedad. Se obtienen 19,2 g de dinitrobenzoato de testosterona bruto, p.f. 208-209°C (es decir,



251166

-4-

absoluto. Después de algunos minutos de agitación suplementaria se abandona durante la noche protegida contra la humedad. Al día siguiente se aspira a la trompa rápidamente el 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona dipotásico bruto, se lava con etanol primero sobre el filtro y después formando una pasta, se aspira de nuevo y se seca en vacío y después se purifica por dos a tres recristalizaciones consecutivas recogiendo en agua caliente (2,5 volúmenes) en la primera recristalización y a continuación en el mínimo de agua caliente, dejando que termine la cristalización a + 52. Después de aspirar y secar, el 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona dipotásico se presenta en forma de un sólido blanco solvatado por el agua (9,4% de agua, determinado según Fischer). Para el producto solvatado: $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = + 1092$ ($c = 0,7\%$, H_2O). El producto es muy soluble en agua caliente, poco soluble en agua fría, insoluble en alcohol, éter y cloroformo.

Análisis: $C_{26}H_{32}O_9N_2S_2K_2 = 658,86$

Calculado : C% 47,39 H% 4,9 S% 9,73 N% 4,25 K% 11,86

Encontrado: 47,7 5,0 9,9 4,2 11,6

El espectro U.V. determinado en la solución acuosa presenta: máx. = 223 m μ ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 586$) y máx. = 317 m μ ($E_{1\%}^{1\text{cm}} = 35,2$).

Ejemplo 3: Formación de la sal disódica del 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona.

2,5 g de la sal dipotásica descrita anteriormente se disuelven en 175 cm^3 de agua destilada entibiando. Se enfría a continuación a 152 y seguidamente se libera el ácido haciendo pasar sobre una resina cambiadora de iones Dowex ácida utilizando una columna de unos 170 ml. de altura y 13 mm. de diámetro que se lava a continuación con agua. Se toma el efluente cuando el pH se rebaja a 3 y se detiene la operación cuando vuelve



un rendimiento del 95%) suficientemente puro para continuar las operaciones siguientes. Para el análisis se purifica por recristalización sucesiva en metanol y acetona, p.f. 217°C, $\frac{d_4^{20}}{D} = +1349$ (c = 1%, cloroformo). El producto se presenta en agujas de color blanco crema, es muy soluble en dimetilformamida, cloroformo y dicloroetano, soluble en benceno, poco soluble en éter y acetona, insoluble en agua, ácidos y álcalis.

Análisis: $C_{26}H_{30}O_7N_2 = 482,5$

10	Calculado:	C%	64,71	H%	6,27	O%	23,21	N%	5,81
	Encontrado:		64,5		6,2		23,0		6,0

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2: Transformación del 3,5-dinitrobenzoato de testosterona en la sal potásica del 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona.

12) Formación de la sal de hyamine

A 25 g de 3,5-dinitrobenzoato de testosterona obtenido de acuerdo con el método operatorio descrito en 1) se le añaden 210 cm³ de dimetilformamida redestilada y se calienta la mezcla a 95°, después se introducen lentamente 550 cm³ de agua sin dejar que la temperatura de la solución descienda por debajo de 90°. Se añaden entonces de una sola vez, manteniendo siempre la temperatura entre 90 y 95°, 104 cm³ de una mezcla de soluciones acuosas de bisulfito y de sulfito sódico obtenida añadiendo 73 cm³ de solución de bisulfito sódico de 352 B \acute{e} , a 31 cm³ de solución de bisulfito sódico neutralizado (preparado por adición de 7,2 cm³ de sosa 10N a 24 cm³ de bisulfito sódico de 352 B \acute{e}). Se lleva a reflujo suave con agitación y en corriente de nitrógeno y al cabo de una media hora de reflujo se añaden 105 cm³ de dimetilformamida

251166

30



redestilada y se continúa la ebullición a reflujo todavía
3,5 horas. La solución amarillo-anaranjado que contiene una
pequeña cantidad de material insoluble se abandona durante
la noche. Al día siguiente, se filtra el material insoluble
5 formado por 1,47 g de dinitrobenzoato de testosterona no trans-
formado y se extrae el filtrado con cloruro de metileno para
librarlo de las últimas trazas del producto de partida. La
fase acuosa decantada se purifica con carbón, el carbón se
lava con agua y las aguas de lavado se unen al filtrado y a
10 estas soluciones reunidas se adiciona una solución de hyanine
1622 al 10% hasta formación de espuma por toda la superfi-
cie, lo que necesita aproximadamente 500 cm^3 de esta solu-
ción; la sal de hyanine precipita en forma aceitosa y soli-
difica por adición de hielo machacado. Se decanta el líqui-
15 do que sobrenada que no debe ya precipitar por adición de
hyanine. El precipitado solidificado se lava con agua helada
y después se recoge en 250 cm^3 de cloroformo. Se lava la
solución clorofórnica de sal de hyanine del 3,5-disulfamil-
benzoato de testosterona con agua hasta desaparición de los
20 cloruros de las aguas de lavado, después se seca la capa clo-
rofórnica sobre sulfato magnésico. Después de filtrar, se
evapora a sequedad en vacío en atmósfera de nitrógeno.

22) Formación de la sal potásica.

El residuo se recoge en etanol anhidro caliente a 50-
25 60% aproximadamente. Se destila un poco de etanol para arras-
trar el cloroformo retenido por la sal de hyanine y por adi-
ción de etanol se lleva a un volumen de aproximadamente 300
 cm^3 . Después de enfriar a la temperatura ordinaria, se aña-
den lentamente con agitación, pero sin interrupción, 160 cm^3
30 de una solución al 10% de acetato potásico anhidro en etanol



30 J

251166

a subir a 4. Por adición de sosa N/10 se mantiene el pH del efluente entre 3 y 4 y finalmente se neutraliza por adición de sosa N/10 hasta pH 6,0-6,2, siendo el consumo total de sosa de 68 cm³. Se concentra a vacío manteniendo la temperatura por debajo de 60º hasta un volumen de unos 5 cm³. Después de enfriar a la temperatura ordinaria, se añaden poco a poco con agitación 40 cm³ de etanol absoluto. Se forma un precipitado que se aglomera entibiando se deja enfriar a temperatura ambiente, se aspira y se lava en etanol absoluto por empastado. Después de secar, se obtienen así 1,82 g de sal disódica del 3,5-disulfanilbenzoato de testosterona / $\alpha / D^{20} = + 104,52$ (c = 0,65%, en agua). El producto está solvatado por el agua (10,5% de agua, determinada según Fischer). Solubilidad en agua a 20º: 17,5%; solubilidad en agua a 30º: 25%. El producto es insoluble en alcohol, éter y cloroformo y se descompone por los ácidos y álcalis acuosos y puede recristalizarse en dos volúmenes de agua caliente. Hojitas blancas.

Análisis: C₂₆H₃₂O₉N₂S₂Na₂ = 626,66

Calculado :	C%	49,83	H%	5,15	S%	10,23	N%	4,47	Na%	7,34
Encontrado:		50,0		5,2		10,2		4,3		7,3

Este compuesto no se halla descrito en la bibliografía.

Dado que los ejemplos precedentes se han indicado simplemente a título descriptivo y no limitativo, se pueden introducir diversas modificaciones sin salirse para ello de los límites del invento. De este modo, pueden variarse las temperaturas, cambiar de disolventes, emplear en lugar de hyanine otras sales de amonio cuaternarias como hyanine 2389 que se indica en el "Index des huiles sulfonées et détergents modernes" (vol.II) de J.P. SISLEY, p. 373, como el cloruro de una base de amonio cua-

251166



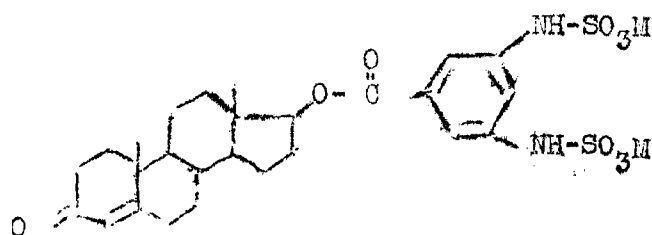
ternario, el "Coquartyl BE" que figura en la página 287 del índice antes mencionado como "a base de sales de amonio", el Arquad 2 C, que según el mismo índice, pág. 261 sería el cloruro de dilaurildimetilamonio y el "Zephirol" que según el mismo manual, página 266 sería un cloruro de alcohol-dimetilbencil-amonio; por otra parte, se pueden utilizar otros disolventes distintos de los indicados siempre que disuelvan por ejemplo la sal de hyamine y no disuelvan las sales de los metales alcalinos del 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona. Igualmente, se puede pasar directamente de la sal de amonio cuaternario insoluble en agua a la sal de sodio por doble descomposición sin aportar por ello una innovación o mejora del presente procedimiento.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, con fecha 4 de Agosto de 1958, bajo el número PV. 771.805 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

NOTA

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

12. - Un procedimiento de preparación de derivados hidrosolubles de una hormona esteroide, en especial las sales alcalinas del 3,5-disulfamilbenzoato de testosterona de fórmula general:



M = metal alcalino

caracterizado especialmente porque se esterifica la testoste-
rona por medio de un derivado funcional del ácido 3,5-dinitro-
benzoico, se trata el dinitrobenzoato de testosterona formado
5 por la mezcla de bisulfito-sulfito sódico en presencia de un
tercer disolvente, se aísla el 3,5-disulfanilbenzoato de tes-
tosterona en forma de sal insoluble de una base de amonio cua-
ternario que se transforma por doble descomposición en la sal
alcalina buscada, preparándose con vistas a una purificación
10 complementaria, primeramente la sal potásica de la que se pa-
sa a la sal sódica por liberación del ácido disulfánico neu-
tralización por sosa y precipitación por un disolvente misci-
ble con el agua.

2º. - Un procedimiento según el punto 1, caracterizado
15 porque el tercer disolvente es la dimetilformamida.

3º. - Un procedimiento según los puntos anteriores, ca-
racterizado porque la sal insoluble empleada para el aislamien-
to del 3,5-disulfanilbenzoato de testosterona de acuerdo con
el punto 1 es la sal de hyaline 1622.

20 4º. - Un procedimiento según los puntos anteriores, ca-
racterizado porque la doble descomposición se efectúa de acuer-
do con el punto 1 en el seno de etanol, con acetato potásico.

5º. - Un procedimiento según los puntos anteriores, ca-
racterizado porque la liberación del 3,5-disulfanilbenzoato
25 de testosterona de acuerdo con el punto 1 se realiza mediante el



- 10 -

251166

paso sobre una resina cambiadora de iones.

6º. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque el disolvente utilizado para la precipitación de la sal de sodio, de acuerdo con el punto 1 es el etanol.

5 7º. - Un procedimiento de preparación de derivados hidrosolubles de una hormona esteroide.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 30 JUL. 1959

P.A.
Alberto de Elzaburu
For. Ord. *[Signature]*