

SECCION TECNICA
REGISTRACION S. P. C.
CLASE <u>C07/A61</u>
SUBCLASE <u>C/K</u>

P.- 41.610
3.3 OA/5366-432

366967

Memoria descriptiva

17 MAY. 1969



para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por 10 años

a nombre de N.V. ORGANON

entidad / ~~nacionalidad~~ holandesa

con domicilio en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
ESTRIOL"

(Clase Internacional C07c)

14.5.69



La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de estriol.

5 Con mayor particularidad se refiere a los novedosos ésteres de ácido dicarboxílico, de estriol, y a las sales de los mismos solubles en agua.

Sorprendentemente se ha encontrado que los derivados de estriol, solubles en agua, tienen una acción hemostática, y por lo consiguiente, son de gran importancia terapéutica en el tratamiento de toda clase de hemorragias.

10 Los experimentos han demostrado que los presentes compuestos aumentan especialmente la resistencia capilar.

Una gran ventaja, en la aplicación de los presentes compuestos, es que pueden ser usados sin ocasionar efectos laterales perjudiciales.

15 La invención, por lo consiguiente, se refiere a la preparación de derivados de estriol, solubles en agua, caracterizada en que el estriol es convertido a un 16,17-mono, o di-hemi-éster, con un ácido dicarboxílico, o un derivado funcional del mismo, por un método conocido per se, y subsecuente conversión de este éster, a un derivado del mismo, soluble en agua.

20 Ambos, los hemi-ésteres de ácido dicarboxílico, de estriol y las sales de los mismos, solubles en agua, son novedosos.

25 Como ejemplos de los ácidos dicarboxílicos, usados en la preparación de los presentes derivados, se mencionan: ácido oxálico, ácido melónico, ácido succínico, ácido glutérico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico,



ácido glutámico, y ácido ftálico. De preferencia, un ácido dicarboxílico, alifático, inferior, con 2-8 átomos de carbón, tal como ácido succínico, es usado para la esterificación.

5 Por un derivado funcional, del ácido dicarboxílico, se entienden el anhídrido, o un halogenuro del mismo. Generalmente, la esterificación es llevada a cabo con un anhídrido de ácido carboxílico, tal como anhídrido de ácido succínico.

10 En la formación de los hemi-ésteres dicarboxílicos, del presente estriol, un exceso de anhídrido ácido es usado, preferiblemente, calculado para uso o dos grupos hidroxilos que vayan a ser esterificados. La reacción es, generalmente, llevada a cabo, con presencia de una base orgánica terciaria, tal como piridina, mezclada, si se requiere, con un disolvente orgánico, tal como éter, dioxano, o benceno.

15 La preparación de las sales de los ésteres ácidos de ácido dicarboxílico, puede realizarse mediante disolver el éster en un medio acuoso, junto con una cantidad equivalente de una base, por ejemplo hidróxido de sodio, o bicarbonato de potasio, para formar la sal deseada. Si se desea, la sal puede ser separada de la solución, como una sustancia sólida, como por liofilización.

20 Como sales solubles en agua son especialmente consideradas las sales alcalino-metálicas, de amonio, o las de amonio substituido. Las últimas sales mencionadas son sales de amonio, uno o más de los átomos de hidrógeno, de las cuales, combinados con el átomo de hidrógeno, son reemplazados por un grupo alquilo, arilo, o aralquilo, ya



sean o no substituidos. Como ejemplos de dichos compuestos, que pueden ser usados en la preparaci3n de las sales, son mencionados: dimetilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, dietanolamina, dimetiletanolamina, dimetil-bencilamina, y N.N'-te-trametil hexameten diamina.

Por raz3n de su buena solubilidad, las presentes sales son especialmente adecuadas para administraci3n intravenosa.

Los siguientes ejemplos ilustran la invenci3n.

EJEMPLO I

Una mezcla que consiste en 8 g de estriol, 20 g de anh3drido de 3cido succ3nico, y 60 ml de piridina, es calentada a 90°C. Durante 4 horas, despu3s de lo cual la mezcla de reacci3n es vertida en agua. La soluci3n acuosa es extractada con 3ter; la capa de 3ter es separada, lavada con 3cido sulf3rico diluido, y despu3s de 3sto con agua hasta quedar neutra; en seguida evaporada a sequedad, para obtener 14 g de una substancia amorfa. Punto de fusi3n 82-86°C. Este residuo secante pone a prueba consistir en una mezcla de estriol-disuccinato y estriol-monosuccinato, los cuales son separados por cristalizaci3n.

1 g del estriol-monosuccinato es suspendido en agua, despu3s de lo cual, durante agitaci3n, una cantidad equivalente de una soluci3n-NaOH en agua, es agregada a esta suspensi3n, para obtener una soluci3n de la sal s3dica de estriol-hemi-succinato. Esta soluci3n es liofilizada, a baja presi3n, para obtener el compuesto en forma s3lida. Mediante reemplazar el hidr3xido de sodio, usado en el proceso que antecede, por una cantidad equivalente de



bicarbonato de potasio, bicarbonato de amonio, o etanolamina, las sales de potasio, de amonio, y de etanolamina, del estriol-hemi-succinato, son obtenidas.

5 De la misma manera, 1 g del estriol-succinato es suspendido en 20 ml. de agua, después de lo cual 0,42g. de bicarbonato de potasio es agregado. La solución después de ésto, es liofilisada, para obtener la sal de potasio del estriol-disuccinato, en forma sólida.

10 Mediante reemplazar el bicarbonato de potasio por una cantidad equivalente de bicarbonato de sodio, o de dietilamina, las sales correspondientes de sodio, y de dietilamina, del estriol-disuccinato, son botenidas.

EJEMPLO II

15 Una mezcla de 2,9 g. de estriol, 1,3 g. de anhídrido de ácido glutárico, 10 ml de piridina y 10 ml. de benceno, es calentada a 80°C. durante 12 horas; después de lo cual la mezcla de reacción es adicionalmente trata-
20 da, por el método descrito en el ejemplo I. Enseguida, el estriol-hemi-monoglutarato es obtenido.

A una solución de 0,11 g. de etanolamina, en 30 ml. de agua, 0,74 g. de estriol hemi-monoglutarato es agre-
25 gado. La solución clara obtenida es liofilisada, para obtener la sal de etanolamina, en forma sólida.

Similarmente, las de potasio y de sodio, corres-
pondientes, son obtenidas mediante reemplazar la etanola-
mina por una cantidad equivalente de hidróxido de potasio,
o de bicarbonato de sodio.

30 Mediante Usar 2 g. de estriol y 3g. de anhídrido



de ácido glutámico, se obtiene una mezcla de estriol-di-hemi-glutarato, y estriol-mono-hemiglutarato, los cuales son separados por cristalización.

5

EJEMPLO III

A una solución de 7,25 g. de estriol, en 75 ml. de piridina, 12g. de anhídrido de ácido tartárico son agregados. La mezcla de reacción es calentada a 90°C. durante 9 horas, y después de esto vertidos en 750 ml. de agua enfriada con hielo. La mezcla es subsecuentemente tratada en la manera descrita en el ejemplo I, después de lo cual el estriol-ditartrato, y el estriol-mono-tartrato, son obtenidos.

15

Estos compuestos, después de esto, son suspendidos en agua, después de lo cual, durante agitación, la cantidad calculada de hidróxido de potasio es agregada. En seguida, la solución es diluída con agua, y liofilisada a baja presión, para obtener la sal de potasio, del estriol-ditartrato, en forma sólida. Mediante reemplazar el hidróxido de potasio, por una cantidad equivalente de bicarbonato de amonio, de trietilamina, o de dimetil-bencilamina, las sales correspondientes, solubles en agua, son obtenidas.

20

25

EJEMPLO IV

A una solución de 3 g. de estriol, en 20 ml. de piridina y 5 ml. de benceno, 1,7 g. de ácido ftélico son agregados, después de lo cual la mezcla de reacción es calentada a 85°C. durante 6 horas. La mezcla, subsecuentemente, es adicionalmente tratada, en la manera descrita

30



en el Ejemplo I, después de lo cual, el estriol-hemi-mono-ftalato es obtenido.

5 1 g. de este compuesto es tratado con una cantidad equivalente de bicarbonato de sodio, en la manera descrita en el ejemplo I, para obtener la sal sódica correspondiente.

10 Mediante reemplazar el bicarbonato de sodio, usado en el proceso precedente, por una cantidad equivalente de bicarbonato de potasio y de dimetilamina, las sales correspondientes de potasio y de dimetilamina, son obtenidas.

15 En una manera análoga a como se describió en el Ejemplo II, el estriol-di-hemi-ftalato es preparado, el cual es convertido a las correspondientes sales de sodio, de potasio y de amonio.

EJEMPLO V

20 En la manera que se ha descrito en los Ejemplos precedentes, estriol es reaccionado con los anhídridos de ácido oxálico, y de ácido pimélico, para obtener los correspondientes mono-, y di-hemi-ésteres.

Estos ésteres son convertidos a las sales de los mismos, derivadas de sodio, potasio, amonio, dimetilamina y tri-etilamina.



REIVINDICACIONES

Los puntos de Invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presenta para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

5

1º.- Procedimiento para la preparación de derivados de estriol, que comprende reaccionar estriol con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un ácido dicarboxílico, y un derivado funcional del mismo, y convertir los así obtenidos 13,17-mono- y dihemí ésteres, en sales de los mismos solubles en agua.

10

2º.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que un ácido di-carboxílico alifático con dos, hasta, e incluyendo 8 átomos de carbón, es usado para la esterificación.

15

3º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado en que anhídrido de ácido succínico, es usado para la esterificación.

20

4º.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que los ésteres de ácido dicarboxílico obtenidos son convertidos a las sales de los mismos, solubles en agua, seleccionadas del grupo que consiste en las sales alcalino-metálicas, de amonio, y las de amonio substituído.

25

5º.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado en que sodio es usado como metal alcalino.

6º.-Procedimiento para la preparación de derivados de estriol.



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

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

17 MAY. 1969

P.A.

Alberto *[Signature]*
Por Poder *[Signature]*

PSO/.

14.5.69

- 9 -