

P - 10.654.-

COPIA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

L.691/52.-

207314

20 ENE. 1953



207314

20 ENE. 1953

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

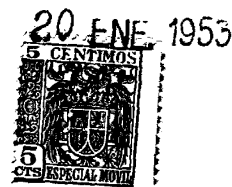
a nombre de ORGANON LABORATORIES LIMITED, entidad británica, establecida en Brettenham House, Lancaster Place, Londres, Inglaterra, por:

" UN METODO DE OBTENER PREPARADOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS DE CICLOPENTANOPOLIHIDROFENANTRENO ".-

El presente invento se refiere a un derivado de ciclopentanopolihidrofenantreno, nuevo y mejorado y a métodos para su producción, hallándose particularmente relacionado con la producción de un derivado biológicamente activo, especialmente testosterona, poseyendo tanto una duración mayor de actividad biológica como también un grado

5

207314



más alto de actividad que los derivados conocidos.

En tentativas anteriores para producir derivados de testosterona con una mayor duración de actividad que los ésteres simples comunmente usados, -tales como el propionato, benzoato o fenilacetato - ha sido propuesta la
5 utilización del ciclopentilpropionato y del cicloexilpropionato.

Se ha encontrado recientemente que se obtienen resultados excepcionalmente eficaces con el β -fenilpropionato de testosterona, desconocido hasta la fecha. Se ha comprobado experimentalmente que esta sustancia mantiene su acción durante un periodo de tiempo mucho más largo que los ésteres simples y, por lo menos, con igual intensidad que los derivados de ciclopentilpropionato o cicloexilpropionato y además que exhibe de modo algo sorprendente un mayor grado de actividad que los ésteres simples y al menos en la misma medida que los derivados de ciclopentilpropionato y cicloexilpropionato. Así, por ejemplo, el desarrollo de vesículas seminales en ratas castradas, obtenido mediante inyección de β -fenilpropionato de testosterona, resulta aproximadamente igual al obtenido por inyección de
10 cuatro o cinco veces el peso del propionato y la duración de la actividad resulta de tres a cuatro veces mayor.
15

El nuevo derivado, conforme este invento,
25 puede prepararse por condensación de un derivado de ciclopentanopolihidrofenantreno - tal como la testosterona - con anhídrido de β -fenilpropionato, bien solo - en cuyo caso, el tiempo de reacción se abrevia mediante calentamiento -

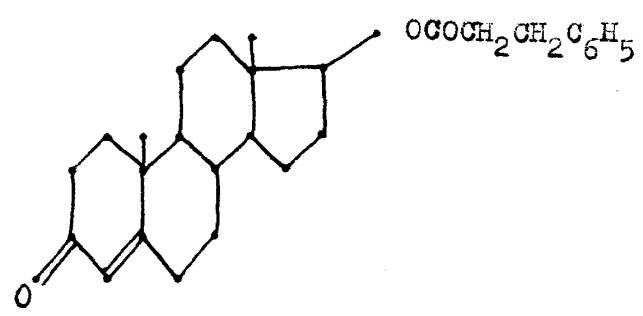


1953

207314

bien disuelto en piridina, benceno u otro disolvente adecuado. También puede ser preparado por medio del cloruro de β -fenilpropionilo en un disolvente conveniente, tal como piridina o una mezcla de benceno y piridina que contenga suficiente piridina para neutralizar el cloruro de hidrógeno liberado.

La fórmula estructural del nuevo compuesto β -fenilpropionato de testosterona, conforme con el presente invento, es la siguiente:



Los siguientes ejemplos ilustran varios métodos de producción de los nuevos derivados de acuerdo con el presente invento.

EJEMPLO 1.

Se enfría con hielo una solución de 10 gr. de testosterona en 30 c.c. de piridina y se añaden lentamente, agitando 7,5 grs. de cloruro de β -fenilpropionilo. Se separa la solución del baño de hielo y se deja, durante la noche, a la temperatura ambiente (15 - 20° C.) y se des-



207314

compone después con hielo. El éster sólido se recristaliza desde metanol. Punto de fusión 116 - 117° C.

E J E M P L O 2.

10 Se enfría con hielo una solución de 10 grs. de testosterona en 30 c.c. de benceno y 10 c.c. de piridina y se adicionan, goteando, con agitación, 7,5 grs. de cloruro de β -fenilpropionilo. La solución es separada después del baño de hielo, dejada, durante la noche, a la temperatura ambiente (15 - 20° C.) y después, lavada con agua con solución de carbonato sódico diluido y después, con solución diluida de ácido clorhídrico. La solución bencénica 15 después de seca, es destilada a sequedad y recristaliza desde metano. Punto de fusión 116 - 117° C.

E J E M P L O 3.

20 A una solución de 10 grs. de testosterona en 30 c.c. de piridina, se añaden 12,5 grs. de anhídrido β -fenilpropiónico. Después de haber pasado la noche a la temperatura ambiente la solución se descompone por adición de agua y el fenilpropionato de testosterona se cristaliza desde metanol. Punto de fusión 116 - 117° C.

E J E M P L O 4.

A una solución de 10 grs. de testosterona en

207314



30 c.c. de benceno, se adicionan 15 grs. de anhídrido β -fenilpropiónico. Después de permanecer a 15 - 20° C. durante 24 horas, la solución es agitada con agua y después, con solución diluida de carbonato sódico, secada y destilada a sequedad. El producto se cristaliza desde metanol. Punto de fusión 116 - 117° C.

EJEMPLO 5.

Se calientan conjuntamente a 100° C. durante 9 horas, 10 grs. de testosterona y 12,5 grs. de anhídrido β -fenilpropiónico. La fusión se tritura después con agua y el producto sólido resultante es lavado con solución diluida de carbonato sódico, es secado y cristalizado desde metanol. Punto de fusión 116 - 117° C.

El siguiente cuadro ofrece una comparación de las propiedades de los nuevos derivados de testosterona, conforme con este invento, con los derivados ya conocidos del propionato de testosterona. El cuadro muestra el promedio de los pesos (en mg.) de vesícula seminal a varios intervalos, después de una única inyección intramuscular de 0,1 c.c. en ratas castradas, exponiéndose los resultados de una serie de inyecciones comparativas (I a V). Las diferentes inyecciones, registradas en el Cuadro, se prepara como sigue:

Inyección I: Propionato de testosterona en aceite de sésamo (2,5 mgr. de 0,1 c.c. de aceite).

id II: Fenilpropionato de testosterona en aceite de sésamo (2,5 mg. en 0.1 c.c. de aceite)

207314



Inyección III: Propionato de testosterona en oleato etílico
(2,5 mg. de 0,1 c.c. del oleato).

id IV: Fenilpropionato de testosterona en oleato
etílico (0,5 mg. en 0,1 c.c. del oleato).

5

V: Fenilpropionato de testosterona en oleato
etílico (2,5 mg. en 0,1 c.c. del oleato)

C U A D R O.

Inyec.	3 días	5 días	7 días	9 días	14 días	21 días	28 días	35 días	42 días
I	23,4	32.9	36.7	32.6	30.4	21.7	13.9	14.6	18.7
II	33.2	48.1	91.4	120.2	76.8	60.2	58.3	50.3	41.6
III	29.6	50.6	69.1	72.1	37.9	21.8	21.7	17.8	24.1
IV	22.0	35.7	52.2	53.3	55.4	52.2	25.3	21.0	23.6
V	29.6	40.8	107.6	122.2	134.5	101.8	70.1	62.0	43.4

se observará por el Cuadro anterior que con la inyección I se obtiene el máximo de actividad en 7 días, mientras que con la inyección II se alcanza el máximo de actividad en 9 días con un grado de actividad mucho mayor, además también después de 42 días, la actividad es todavía generalmente mucho más alta que la alcanzada, en un tiempo cualquiera, por la inyección I. Comparando las inyecciones III y IV se observa que la actividad del nuevo derivado (inyección IV) es tal que la fracción (un quinto) del componente activo presente en la inyección IV, comparado con la inyección III, produce aproximadamente el mismo resultado que con el propionato de la inyección III. Comparene

207314

25



5 do las inyecciones III y V se observa que con la misma cantidad de materia activa se alcanza un máximo todavía más alto de actividad después de los 14 días e incluso que se conserva una medida mayor de actividad después de los 42 días.

10 La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña con fecha 21 de Enero de 1.952 número 1691/52, provisional y del 16 de Septiembre de 1952, completa, pero que se han de conceder bajo una sola Patente, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

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

12.- Un método de obtener preparaciones, biológicamente activas, de derivados de ciclopentanopolihidrofenantreno, que comprende hacer reaccionar con él, un derivado del ácido β -fenilpropiónico.

- 7 -



25 A

207314

2º.- Un método de obtener derivados, biológicamente activos, de testosterona, que comprende hacer reaccionar testosterona con un derivado de ácido β -fenilpropiónico.

5

3º.- Un método, de acuerdo con la reivindicación 1ª ó 2ª, en el que el derivado de ciclopentanopoli-hidrofenantreno o la testosterona se condensa con anhídrido β -fenilpropiónico.

10

4º.- Un método, de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que la reacción se acelera por calentamiento a una temperatura del orden de 100° C.

5º.- Un método, de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que la reacción se realiza en piridina, benceno u otro disolvente.

15

6º.- Un método, de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el que el derivado de ciclopentanopoli-hidrofenantreno de testosterona se condensa con un haluro de β -fenilpropionico, tal como el cloruro, en un disolvente, tal como la piridina o en una mezcla de benceno y piridina que contiene suficiente piridina para neutralizar el haluro o cloruro de hidrógeno liberado por la reacción.

20

7º.- Un método de obtener preparados biológicamente activos de ciclopentanopoli-hidrofenantreno.

25

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

La presente Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

25 ABR 1953

P. A.

Alfredo de Elizaburu
Por Poder.

fg.