

AÑO . 1959

Expediente núm.



246402

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE** INVENCIÓN : por VEINTE años, en España

a favor de

AKTIEBOLAGET LEO , de nacionalidad
sueca domiciliado en 166. Langvinkelsgatan,
~~10122~~ Hälsingborg, Suecia. ~~10122~~

por:

« UN METODO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES DE TESTOSTERONA
Y 19-NORTESTOSTERONA »

Nº 12365

Agente Sr. ELZABURU

246402
JUN 1959



1959

P.- 17.732

4542 "T.O.N."

246402

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

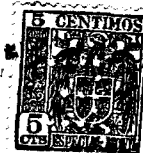
a nombre de AKTIEBOLAGET LEO, entidad sueca, establecida en 166, Langvinkelsgatan, HÄlsingborg, Suecia, por:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES DE TESTOSTERONA Y 19-NORTESTOSTERONA"

El invento se refiere a un método para la producción de nuevos esteres de testosterona y de 19-nortestosterona.

5 Los andrógenos se administran en general por inyecciones a causa de que el efecto androgénico es menoscabado usualmente en la administración oral. Para las inyecciones, los compuestos andrógenos se disuelven con preferencia o se ponen en suspensión en aceites, como el aceite de sésamo u otros aceites vegetales.

10 Se sabe que en algunos casos la esterificación de hormonas esteroideas que contienen un grupo hidroxilo intensifica y prolonga la acción hormonal. Así, durante varios años, la testosterona ha sido administrada en forma del propionato.



2 464 02

5 Aun cuando se obtuvieron resultados terapéuticos considerablemente mejores usando el propionato de testosterona en lugar de la testosterona misma, la investigación para encontrar nuevos esteres con efecto todavía mejor ha sido continuada, y ha dado como resultado una serie de nuevos esteres, los más efectivos de los cuales parecen ser el beta-fenilpropionato, el enantato, el hexahidro-benzoato y el beta-ciclopentilpropionato.

10 Como medida de la actividad prolongada de un andrógeno se usa el peso de la próstata o de las vesículas seminales en animales castrados después de una sola inyección del andrógeno. La siguiente Tabla I muestra la actividad de cierto número de esteres de testosterona conocidos determinada en ratas castradas. Para
15 cada uno de los esteres, la actividad se da como peso en miligramos del lóbulo ventral de la próstata (VL) y de la vesícula seminal (SV), respectivamente, 42 días después de una sola inyección subcutánea del ester. Los esteres fueron administrados en volúmenes iguales de
20 aceite de cacahuete en cada caso y para cada determinación se usó un grupo de 7 animales de ensayo, de modo que cada uno de los valores dados en la Tabla representa el promedio de 7 pesos.

Tabla I

25

Ester de la testosterona	Dosis en mgr. de testosterona	VL en mgr.	SV en mgr.
Propionato	8,7	26	76
	17,4	25	71
beta-fenilpropionato	8,7	34	82
	17,4	78	128

30



2 464 02

	Enantato	2,17 4,35	61 106	92 134
	hexahidrobenczoato	2,17 4,35	75 131	124 186
5	beta-ciclopentilpropionato	2,17 4,35	52 158	138 183

Los resultados demuestran que la actividad del beta-fenilpropionato es sólo ligeramente mejor que la del propionato, al paso que los restantes esteres muestran una mejora sustancial incluso en dosis de sólo 1/4 de aquéllas en que se administró el propionato.

Un objeto del presente invento es el de proporcionar un grupo de nuevos esteres de los andrógenos, testosterona y 19-nortestosterona, haciendo posible el uso de estos esteres que los organismos utilicen los efectos anabólico o androgénico o anabólico y androgénico del esteroide en cuestión en grado incrementado.

Otrao objeto del invento es el de proporcionar nuevos esteres de testosterona y 19-nortestosterona que son capaces de mantener dicho efecto o efectos en el organismo durante un período más prolongado que los esteroides no esterificados o los esteres conocidos. De este modo, puede obtenerse el mismo efecto que hasta ahora, o un efecto mejor, mediante dosis reducidas y un número reducido de inyecciones.

Los residuos ácidos de los esteres del invento son residuos de ácidos beta-(p-alcóxifenil)-propiónicos de la fórmula





2 46402

donde R representa un grupo alcohilo de 1 a 12 átomos de carbono, y los esteres se producen de acuerdo con el invento esterificando el esteroide en cuestión en la posición 17 con un derivado de un ácido de dicha clase adecuado para la esterificación.

En una realización preferida del método del invento, se usa un cloruro ácido o un anhídrido del ácido en cuestión, procediendo la reacción en general de un modo suave y con rendimientos satisfactorios a temperaturas que no exceden de la ambiente.

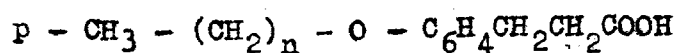
Los miembros inferiores de la serie de ácidos beta-(p-alcoxifenil)-propiónicos, con 1, 3 y 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi, cuyos residuos ácidos pueden formar parte de los esteres del invento, se describen en J. Am. Chem. Soc., 70, 255 (1948), y allí se describen también los correspondientes cloruros ácidos. En Chemical Abstracts 49, 13 936i (1955) se describen los ácidos beta-(p-isopropoxifenil)-, beta-(p-isobutoxifenil)- y beta-(p-isopentoxifenil)-propiónicos.

Pueden producirse ácidos con otros grupos alcoxi en una forma similar o bien a partir de ácido beta-(p-hidroxifenil)-propiónico o de sus esteres, por ejemplo, como se describe en J. Am. Chem. Soc. 68, 2598 (1946). Para algunos de los ácidos, que no han sido descritos hasta ahora en la bibliografía, se encontraron los puntos de fusión indicados en la tabla siguiente:



2 464 02

Puntos de fusión para ácidos de la fórmula



	<u>n</u>	<u>p.f. en °C</u>
5	1	103 - 104
	4	74 - 75
	5	73 - 74
	6	70 - 71
	7	69 - 70
10	9	77 - 78
	11	81 - 82

Los cloruros ácidos pueden producirse de modo conocido, por ejemplo, calentando los ácidos correspondientes con un exceso de cloruro de tionilo sobre baño de vapor. Los anhídridos de ácido pueden producirse de la manera descrita en J. Chem.Soc. 741 (1952).

La esterificación de acuerdo con el invento procede con particular suavidad en presencia de una base orgánica, tal como piridina, que puede servir también como disolvente durante la esterificación. Sin embargo, pueden usarse también otros disolventes, con tal de que no reaccionen con el derivado del ácido. Son ejemplos el cloroformo, el benceno y el éter.

La siguiente Tabla II muestra las actividades del conocido enantato de testosterona y de cierto número de los esteres del invento determinada sobre ratas castradas. Cada una de las actividades dadas es el promedio del peso del lóbulo ventral de la próstata (VL) y de la vesícula seminal (SV), respectivamente de 10 animales determinado 42 días después de una sola inyección del compuesto a ensayar. Todas las inyeccio-



nes se dieron por vía subcutánea y en volúmenes iguales ^{U. N. E. 1959}
de miristato de isopropilo.

2 464 02

Tabla II

	Ester de testosterona	Dosis en mgr. de testosterona	VL en mgr.	SV en mgr.
5	Enantato	4,35 8,7	234 307	354 574
10	beta-(p-metoxifenil)- propionato.	4,35 8,7	167 343	293 808
	beta-(p-propoxifenil)- propionato	4,35 8,7	140 340	248 678
15	beta-(p-hexoxifenil)- propionato	4,35 8,7	574 782	1269 1784
	Control	0	11	40

La Tabla demuestra que la actividad de los esteroides del invento es igual a la del enantato, particularmente en el caso del hexoxicompuesto, o la excede sustancialmente. En otro experimento ratas castradas recibieron la inyección subcutánea de enantato de testosterona y de propionatos de hexoxi-, heptoxi- y octoxifenilo del invento en volúmenes iguales de aceites de cacahueta. Los resultados se dan en la Tabla III donde cada una de las actividades se cita como el promedio de los pesos del lóbulo ventral de la próstata (VL) y de la vesícula seminal (SV), respectivamente, de 9 animales determinado 42 días después de la inyección.



Tabla III

246402

	Ester de testosterona	Dosis en mgr. de testoste- rona.	VL en mgr.	SV en mgr.
5	Enantato	4,35 8,70	146 181	261 305
	beta-(p-hexoxifenil)9 propionato	1,7 3,4 8,8	317 387 577	613 1008 1410
10	beta-(p-heptoxifenil)- propionato.	2,4 4,8	314 505	704 1226
	beta-(p-octoxifenil)- propionato	1,9 3,8	204 350	410 833

15 La Tabla demuestra los resultados particularmen-
te buenos que se obtienen cuando el grupo alcoxi en posi-
ción para del grupo fenilo en los esteres del invento
tiene 6, 7 ú 8 átomos de carbono, ya que dosis sustan-
cialmente reducidas de estos nuevos esteres dan como
20 resultado una mayor actividad androgénica que la obte-
nida con dosis mayores del ester conocido.

 Finalmente, la siguiente Tabla IV da los resul-
tados de un experimento en el cual las determinaciones
del peso del lóbulo ventral de la próstata (VL) y de la
25 vesícula seminal (SV) de los animales de ensayo (ratas
castradas) se realizaron 60 días después de la inyec-
ción. Todas las inyecciones se administraron por vía
subcutánea en volúmenes iguales de aceite de cacahuete.
Cada una de las actividades de la Tabla IV es el valor
30 promedio de los pesos de los órganos de 5 animales.

Tabla IV

2 464 02



Ester de la testosterona	Dosis en mgr. de testosterona	VL en mgr.	SV en mgr.
5 Enantato	4,35	79	190
	8,70	72	139
beta-(p-hexoxifenil)-propionato	3,4	408	920
	6,8	510	1130

10

Una comparación con los datos de la Tabla III demuestra que la actividad de los esteres del invento es más prolongada que la del ester conocido.

La producción de varios esteres de testosterona de acuerdo con el invento se ilustra por los ejemplos siguientes.

15

Ejemplo 1

A una solución de 3 gr. de testosterona en 15 ml. de piridina seca, se agrega a gotas a una temperatura de unos 0°C y agitando, una solución de 4,2 gr. de cloruro de beta-(p-metoxifenil)-propionilo en 15 ml. de cloroformo seco. Después de que se ha terminado la adición, la mezcla de reacción se deja en reposo durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego se añade hielo finamente machacado a fin de hidroligar un exceso de cloruro ácido. A la mezcla resultante, se añade una mezcla de volúmenes iguales de éter y acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico diluido, agua, solución de bicarbonato sódico y agua, en el orden citado. La fase resultante de éter-acetato de etilo se seca y evapora a sequedad. El residuo se recrisc-

20

25

30

2 46402



taliza desde acetato de etilo. El beta-(p-metoxifenil)-propionato de testosterona resultante funde a 145-146°C.

$[\alpha]_D = + 83^\circ$ (c = 1 en dioxano).

Ejemplo 2

5 A una solución de 1 gr. de testosterona en 25 ml. de piridina seca se añaden 2,4 gr. de anhídrido del ácido beta-(p-metoxifenil)-propiónico (punto de fusión 60-62°C), después de lo cual la mezcla de reacción es
10 dejada en reposo durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de la hidrólisis con hielo, la elaboración tiene lugar como en el Ejemplo 1. Después de recristalizar desde acetato de etilo, se obtiene beta-(p-metoxifenil)-propionato de testosterona, con punto de fusión 145-146°C.

Ejemplo 3

15 A una solución de 3 gr. de testosterona en 15 ml. de piridina seca, se añade a gotas a una temperatura de unos 0°C, con agitación, una solución de 4,7 gr. de cloruro de beta-(p-propoxifenil)-propionilo en 15 ml. de cloroformo seco. Después de la adición, la mezcla de
20 reacción se deja en reposo durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de la hidrólisis con hielo, la elaboración se lleva a cabo como en el Ejemplo 1 y, después de evaporación de la solución éter-acetato de etilo, se obtiene un aceite que cristaliza desde etanol acuoso. El beta-(p-propoxifenil)-propionato de testosterona resultante funde a 110-111°C. $[\alpha]_D = + 79^\circ$
25 (c = 1 en dioxano).



Ejemplo 4

2 464 02

5 A una solución de 3 gr. de testosterona en 15 ml. de piridina seca, se le añade a gotas a unos 0°C con agitación una solución de 5,6 gr. de cloruro de beta-

10 (p-hexosifenil)-propionilo. Después de la adición, la mezcla de reacción es dejada en reposo durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla se hidroliza luego con hielo y se sigue trabajando como en el Ejemplo 1, dando la evaporación de la solución en éter-acetato de etilo un aceite que cristaliza desde etanol acuoso. El beta-

15 (p-hexosifenil)-propionato de testosterona resultante funde a 59-60°C.

$$[\text{alfa}]_D = + 64^\circ \text{ (c = 1 en dioxano).}$$

Ejemplo 6

15 A una solución de 100 ngr. de 19-nortestosterona en 5 ml. de piridina seca se añaden 500 ngr. de anhídrido del ácido beta-(p-metoxifenil)-propiónico, y la mezcla de reacción se deja durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego se hidroliza con hielo y se sigue elaborando como en el Ejemplo 1, dando la evaporación de la solución en éter-acetato de etilo un aceite que cristaliza desde metanol. El beta-(p-metoxifenil)-propionato de 19-nortestosterona resultante funde a

20 126-127°C.

$$[\text{alfa}]_D = + 50^\circ \text{ (c = 1 en dioxano)}$$

Ejemplo 7

25 A una solución de 5 gr. de testosterona en 25 ml. de piridina seca se añaden 10,9 grs. de anhídrido del ácido beta-(p-hexosifenil)-propiónico (punto de fusión

30 47-48°C), después de lo cual la mezcla de reacción se



246402
deja reposar durante 15 horas a temperatura ambiente.
Después de la hidrólisis con hielo, la elaboración se
lleva a cabo como en el Ejemplo 1, recristalizándose,
sin embargo, el producto obtenido por evaporación de
la solución en éter-acetato de etilo desde metanol acuoso. El beta-(p-hexoxifenil)-propionato de testosterona
resultante funde a 60-61°C.

Ejemplo 8

A una solución de 2 gr. de testosterona en 25 ml.
de piridina seca se añaden 4,2 gr. de anhídrido del
ácido beta-(p-isopropoxifenil)-propiónico (aislado como
aceite), después de lo cual se deja que la mezcla de
reacción repose durante 15 horas a temperatura ambiente.
Después de la hidrólisis con hielo, la mezcla se sigue
trabajando como en el Ejemplo 1, dando la evaporación de
la solución en éter-acetato de etilo un aceite que se
cristaliza desde metanol acuoso. El beta-(p-isopropoxi-
fenil)-propionato de testosterona resultante funde a
109-110°C.

$$[\alpha]_D = + 75^\circ \text{ (c = 1 en dioxano)}$$

Ejemplo 9

A una solución de 1,5 grs. de testosterona en 15
ml. de piridina seca se le añaden 3,5 gr. de anhídrido
del ácido beta-(p-pentoxifenil)-propiónico (punto de
fusión 45-46°C), después de lo cual la mezcla de reac-
ción se deja en reposo durante 15 horas a temperatura
ambiente. Después de la hidrólisis con hielo, la elabo-
ración se lleva a cabo como en el Ejemplo 1, cristali-
zándose desde metanol acuoso el residuo de la evapora-
ción de la solución en éter-acetato de etilo. El beta-



246402

(p-pentoxifenil)-propionato de testosterona resultante tiene un punto de fusión de 63-64°C

$$[\text{alfa}]_D = + 76^\circ \text{ (c = 1 en dioxano)}$$

Ejemplo 10

5 A una solución de 1,5 gr. de testosterona en
15 ml. de piridina seca se le añaden 4 grs. de anhídrido del ácido beta-(p-heptoxifenil)-propiónico (punto de fusión 50-51°C), después de lo cual la mezcla de reacción es dejada en reposo durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de la hidrólisis con hielo, la mezcla se trabaja como en el Ejemplo 1, y el residuo de la evaporación de la solución en éter-acetato de etilo se recristaliza desde metanol acuoso, dando beta-(p-heptoxifenil)-propionato de testosterona con punto de fusión 57-58°C.

$$[\text{alfa}]_D = + 69^\circ \text{ (c = 1 en dioxano)}$$

Ejemplo 11

20 A una solución de 1,5 grs. de testosterona en
15 ml. de piridina seca se le añaden 4,2 gr. de anhídrido del ácido beta-(p-octoxifenil)-propiónico (punto de fusión 48-50°C), después de lo cual la mezcla de reacción se deja en reposo durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de la hidrólisis con hielo, la elaboración se realiza como en el Ejemplo 1, recristalizándose desde metanol acuoso el residuo de la evaporación de la solución en éter-acetato de etilo y dando beta-(p-octoxifenil)-propionato de testosterona con punto de fusión 49-50°C.

$$[\text{Alfa}]_D = + 67^\circ \text{ (c = 1 en dioxano)}$$

246402



Esta Solicitud que corresponde a la presentada en Dinamarca el 14 de Enero de 1.958 bajo el número 114/58, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

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:

10

1ª.- Un método para la producción de esteres de testosterona y 19-nortestosterona, en el cual la testosterona o la 19-nortestosterona se esterifica en la posición 17 con un derivado funcionalmente reactivo de un ácido beta-(p-alcoxifenil)-propiónico que tenga de 1 a 12 átomos de carbono en el grupo alcoxi.

15

2ª.- Un método según se reivindica en el punto 1, en el cual se usa para la esterificación el cloruro ácido o un anhídrido de dicho ácido.

20

3ª.- Un método según se reivindica en los puntos 1 ó 2, en el cual la esterificación se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, tal como piridina.

4ª.- Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, en el cual se usa en la esterificación un derivado de ácido beta-(p-hexosifenil)-propiónico, beta-(p-heptoxifenil)-propiónico o beta-(p-octoxifenil)-propiónico.

25

5ª.- Un método para la producción de esteres de

30



testosterona y 19-nortestosterona.

246402

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

Esta Memoria consta de trece hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid,

- 8 ENE 1959

P.A.

Alfonso de Eizaguirre