



Lovens Kemiske
Caso 244

17816

952544

PATENTE DE INVENCION

253544

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

" PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR NUEVOS Y TERAPEUTICAMENTE UTILES
DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA ".

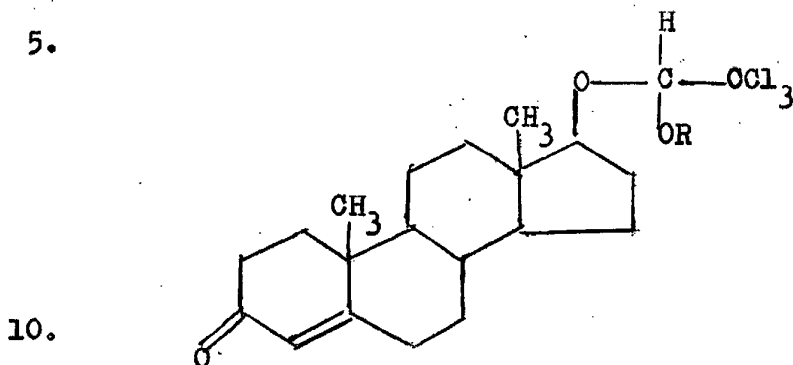
Solicitante: LOVENS KEMISKE FABRIK VED.A. KONGSTED, de nacionalidad danesa, domiciliada en 11, Ballerup Byvej, Ballerup, Dinamarca.

Inventor: POUL BORREVANG, farmacéutico, domiciliado en: N^o 98, Taebvej, Vanløse, Copenhague, Dinamarca, de nacionalidad danesa, empleado como químico investigador en la empresa solicitante.

253544



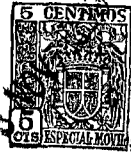
La presente invención se relaciona con un método para producir nuevos y terapéuticamente útiles derivados de la testosterona, teniendo éstos derivados la fórmula general:



15. donde R es hidrógeno o un grupo acilo. Por consiguiente, dichos derivados son testosterona-cloral-hemiacetal, y sus ésteres. Se ha comprobado que éstos compuestos, en suspensiones acuosas, son capaces de ejercer actividades androgénicas y anabólicas que son substancialmente más altas que las mismas actividades del propionato y del isobutirato de la testosterona.

20. El método de acuerdo con la presente invención se caracteriza por hacer reaccionar la testosterona con cloral o hidrato de cloral, después de lo cual, cuando se desea obtener un éster de testosterona-cloral-hemiacetal, se hace reaccionar la testosterona-cloral-hemiacetal, formada por la reacción precedente, con un agente acilante que contiene el grupo acilo correspondiente al ácido con el cual se desea esterificar dicho hemiacetal.

25. La testosterona-cloral-hemiacetal es muy escasamente soluble en agua y, en contacto con agua, se descompo-



253544

30. ne en testosterona y cloral. Por ésta razón, las suspensiones acuosas de testosterona-cloral-hemiacetal no se prestan como preparaciones farmacéuticas vendibles. Cuando se desea aplicar suspensiones de ésta clase para fines terapéuticos, se las debe preparar de preferencia inmediatamente antes
35. del uso. Los ésteres de dichos hemiacetales son tambien muy escasamente solubles en agua, pero son estables en contacto con agua. Manifiestan efectos biológicos más prolongados, de dicha clase, que los ésteres de la misma testosterona. Por ejemplo, en suspensiones acuosas el acetato de
40. testosterona-cloral-hemiacetal muestra un efecto androgénico más prolongado que el isobutirato de testosterona. Los efectos iniciales, como así tambien los prolongados, del acetato, del propionato y del isobutirato de testosterona-cloral-hemiacetal, disminuyen en la sucesión en que
45. se les mencionó más arriba.

- Se ha determinado la diferencia de actividad entre la testosterona-cloral-hemiacetal y el propionato de testosterona, mediante ensayos que se llevaron a cabo de acuerdo con el método descrito por Eisenberg y Gordan, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 99 (1950) pág. 38. Los animales de ensayo, que eran ratas macho castradas, recibieron diariamente, durante ocho días consecutivos, una inyección subcutánea de una suspensión acuosa que contenía cantidades variables de uno u otro de los dos
50. compuestos que se deseaban ensayar, después de lo cual se determinó el peso de levator ani, como así tambien de la próstata más vesiculae seminalis, y se los comparo con el
- 55.

253544



18/10

60. peso de las mismas partes de animales testigo. Los resultados de éstos ensayos se especifican en la siguiente tabla, en la cual las columnas A a E tienen los siguientes significados:

- A Las cantidades en miligramos de ambos compuestos inyectadas diariamente por cada kilogramo de peso del cuerpo del animal bajo ensayo.
- 65. B La diferencia en miligramos entre el peso medio del levator ani de diez animales después de administrar propionato de testosterona y el de diez animales testigo.
- C La misma diferencia, después de administrar testosterona-cloral-hemiacetal.
- 70. D La diferencia en miligramos entre el peso medio de la próstata más vesiculae seminales de diez animales después de administrar propionato de testosterona y el de diez animales testigo.
- 75. E La misma diferencia después de administrar testosterona-cloral-hemiacetal.

TABLA I

	A	B	C	D	E
	20	21	37	113	231
80.	10	12	36	58	210
	5	10	24	33	110
	2,50	-	10	-	86
	1,25	-	3	-	33

85. Los compuestos de esteroide androgénicos se administran preferentemente por inyecciones intramúsculares de

253544



- suspensiones acuosas del compuesto esteroide cristalino. De ésta manera se puede lograr efectos fisiológicos prolongados, y el grado de prolongación depende de las dimensiones de los cristales. En las suspensiones acuosas comercialmente disponibles, de isobutirato de testosterona cristalina,
90. las dimensiones de partícula de 100 μ asegura un efecto inicial máximo y prolongado que resulta apropiado.
- Se ha comprobado que las suspensiones acuosas de los ésteres de testosterona-cloral-hemiacetal, en que las
95. dimensiones de partícula son de aproximadamente 10 μ , además de producir un efecto inicial y máximo satisfactorio, producen un efecto más prolongado que el que puede lograrse con las suspensiones acuosas de isobutirato de testosterona cristalina que tiene dimensiones de partícula de 100 μ .
100. Esta superioridad de dichos ésteres ha sido determinada mediante ensayos comparativos aplicando el método descrito por Kupperman y otros, Acta Endocrinogica, vol. 16 (1954), pág. 109. En éste método, se utiliza el efecto de activación de crecimiento sobre las glándulas sexuales accesorios
105. de ratas macho castradas, como medida de la actividad andrógenica. Se dividió las ratas en grupos de diez animales y cada animal recibió, en una sola inyección que contenía 2,0 mg. de isobutirato de testosterona o de acetato de testosterona-cloral-hemiacetal, ambas sustancias bajo la forma de suspensiones cristalinas acuosas en las cuales las dimensiones de
110. partícula eran de 100 μ y 10 μ , respectivamente. Se mató los animales a los 4, 7, 14 y 21 días después de haber adminis-

953544



trado la inyección, y se determinó el peso de la próstata más vesiculae seminalis, como peso medio de las glándulas de cada grupo de diez animales. Los resultados se indican en la Tabla II.

TABLA II

Dias	Peso en mg. de próstata + vesiculae seminalis			
	4	7	14	21
120. Isobutirato de testosterona	90,3	131,9	229,1	87,9
Acetato de testosterona-cloral-hemiacetal	120,2	231,9	325,6	207,7
Testigo		30,4		39,4

Utilizando dimensiones menores de partículas, la suspensión pasa con mayor facilidad a través de la cánula y se reduce los dolores en el punto de inyección hasta tal grado que resulta posible omitir el agregado de un anestésico local a la suspensión.

EJEMPLO I

130. Testosterona-cloral-hemiacetal. A la temperatura ambiente se mezcla 2,9 g. de testosterona con una solución de 1,7 g de cloral anhidro en 10 ml. de benceno anhidro. Sacudiendo la mezcla durante algunos minutos, se obtiene una solución clara y, después de algunos pocos minutos más, se forma un precipitado sólido. Se separa éste precipitado por filtración, se le lava con benceno y se le seca a la temperatura ambiente. De ésta manera se obtiene 2,5 g de un producto de p.f. = 194-196. °C, que se purifica por re-

953544



140. cristalización a partir de acetato de etilo. La testosterona-cloral-hemiacetal recristalizada tiene p.f. = 200-201, °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 241 mμ, $\epsilon = 16.300$, en etanol.

Calculado:	C	57,87 %;	H	6,71 %;	Cl	24,41 %
Hallado:	C	57,62 %;	H	6,70 %;	Cl	24,61 %

145.

EJEMPLO II

Testosterona-cloral-hemiacetal. Se mezcla 2,9 g de testosterona con 1,4 g de etanol anhidro, 10 ml de benceno anhidro, 25 mg. de ácido p-toluensulfónico, y 4,5 g de cloral anhidro, y se hace hervir la mezcla con reflujo durante 2 hr, y luego se enfría hasta la temperatura ambiente. Después de esto, se agrega 5 ml. de una solución acuosa al 5% de hidróxido de potasio y 50 ml de benceno, y se separa la fase acuosa con respecto a la fase orgánica. Se lava ésta última 3 veces con agua, separándose así 300 mg. de una substancia sólida. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evapora entonces a sequedad, bajo presión reducida, sobre un baño de agua. Se tritura el residuo cristalino seco con acetato de etilo, se filtra la mezcla, y se seca la torta de filtro a la temperatura ambiente. De ésta manera se obtiene 1,8 g de testosterona-cloral-hemiacetal de p.f. = 189-190 °C.

155.

160.

EJEMPLO III

Testosterona-cloral-hemiacetal. Se mezcla una solución de 4,8 g de testosterona en 18 ml de cloroformo, con una solución de 4,0 g de hidrato de cloral y 120 mg. de peróxido de benzoilo en 13 ml. de cloroformo, y se hace hervir la solución con reflujo durante 2 hr. y se la enfría

165.



953544

18 No

170. luego hasta la temperatura ambiente. Después de esto, se lava la solución 3 veces con una solución acuosa diluida de cloruro de sodio, se seca con Na_2SO_4 , y se evapora a sequedad bajo presión reducida sobre un baño de agua. Se tritura el residuo cristalino con éter, se separa el material sólido por filtración y se le seca a la temperatura ambiente. De ésta manera, se obtiene 1,9 g de testosterona-cloral-hemiacetal, de p.f. = 190-193 °C.

EJEMPLO IV

180. Testosterona-cloral-hemiacetal. Se mezcla una solución de 4,8 g de testosterona en 18 ml de cloroformo, con una solución de 3,6 g de cloral anhidro y 130 mg de peróxido de benzilo en 12 ml de cloroformo, y se hace hervir ésta mezcla con reflujo durante 2 hr y se la enfría entonces hasta la temperatura ambiente. Luego se lava 3 veces la solución con una solución acuosa diluida de cloruro de sodio, se seca mediante Na_2SO_4 , y se evapora a sequedad bajo presión reducida sobre un baño de agua. Se tritura con éter el residuo cristalino y se separa por filtración el material sólido secándolo entonces a la temperatura ambiente. De ésta manera se obtiene 2,6 g de testosterona-cloral-hemiacetal de p.f. = 192-194 °C.

190.

EJEMPLO V

195. El Acetato de Testosterona-cloral-hemiacetal. Se disuelve 3,0 g de testosterona-cloral-hemiacetal en una mezcla de 10 ml de anhídrido de ácido acético y 10 ml de piridina. Se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 16 hr y se la evapora luego a sequedad bajo presión reducida sobre un baño de agua. Se tritura el residuo con éter, después de lo cual se separa los sólidos por filtración, se los lava con éter y se los seca. De ésta manera, se obtie-



953544

200. ne 2,9 g. del acetato deseado, de p.f. = 191-192 °C. Después de recristalización a partir de acetato de etilo, p.f. = 192-193 °C. El efecto ultravioleta muestra un máximo a 241 m μ , ϵ = 16.400, en etanol.

Calculado: C 57,81 %; H 6,54 %; Cl 22,26 %

Hallado: C 57,69 %; H 6,61 %; Cl 22,46 %

205.

EJEMPLO VI

El Propionato de Testosterona-cloral-hemiacetal.

Se disuelve 3,0 g de testosterona-cloral-hemiacetal en una mezcla de 10 ml. de anhídrido de ácido propiónico y 10 ml de piridina. Se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 16 hr. y se la evapora luego bajo presión reducida sobre un baño de agua hasta quedar un material aceitoso que cristaliza poco después. Se agrega éter de petróleo y se separa los cristales por filtración y se los seca. De ésta manera, se obtiene 1,9 g del propionato deseado, 210. de p.f. = 150-151 °C. Después de recristalización a partir de metanol, p.f. = 151-152 °C. El espectro ultravioleta muestra un máximo a 240 m μ , ϵ = 17.200, en etanol.

Calculado: C 58,60 %; H 6,76 %; Cl 21,63 %

Hallado: C 58,55 %; H 6,74 %; Cl 21,59 %

220.

EJEMPLO VII

El Isobutirato de testosterona-cloral-hemiacetal.

Se disuelve 3,0 g de testosterona-cloral-hemiacetal en una mezcla de 10 ml de anhídrido de ácido isobutírico y 10 ml. de piridina. Se deja reposar la solución a la temperatura ambiente durante 16 hr. y luego se la trabaja en la manera 225.

953544



descrita en el Ejemplo VI, de ésta manera se obtiene 1,8 g del isobutirato deseado, de p.f. = 126-127 °C. Después de recristalización a partir de metanol, p.f. = 127-128 °C.

El espectro ultravioleta muestra un máximo a 242 m μ , ϵ =

230. 17.200, en etanol.

Calculado: C 59,35 %; H 6,97 %; Cl 21,03 %

Hallado: C 59,41 %; H 7,21 %; Cl 21,03 %

EJEMPLO VIII

El Formiato de Testosterona-cloral-hemiacetal. Se

235. mezcla 2,8 ml de ácido fórmico con 7,5 ml de anhídrido de ácido acético, y se deja reposar la mezcla durante 24 hr a la temperatura ambiente. Luego se agrega una solución de 3,0 g de testosterona-cloral-hemiacetal en 15 ml de piridina anhidra, y se deja reposar la mezcla durante 5 hr a la

240. temperatura ambiente y luego se la evapora a sequedad bajo presión reducida sobre un baño de vapor. Se tritura el residuo sólido con éter, se separa el material sólido por filtración, se le lava con éter y se le seca. De ésta manera se obtiene 2,7 g del formiato deseado, de p.f. = 232-234 °C

245. (descomposición). Después de recristalización a partir de acetona, p.f. = 239-241 °C.

N O T A

La Patente de Invención, que se solicita por veinte años, para España; deberá recaer sobre: "PERFECCIONAMIENTO DE
250. PRODUCIR NUEVOS Y TERAPEUTICAMENTE UTILES DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA". Con prioridad de la solicitud de Patente INGLESA, número 37288/1958, de fecha 19 de Noviembre de 1958, a nombre de Knud Abildgaard, cuyo nombre comercial es LOVENS KEMISKE

253544



18 Nov 1959

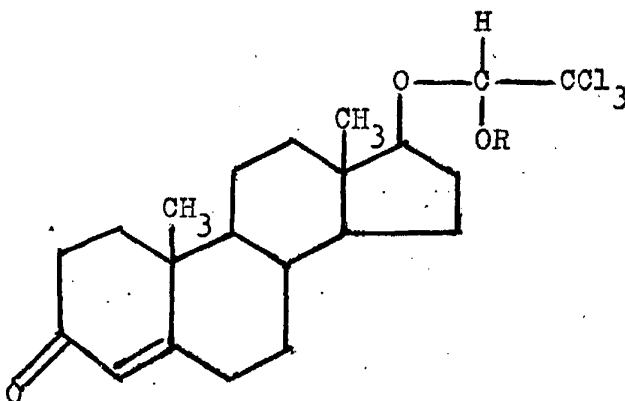
FABRIK VED A. KONGSTED, de acuerdo con las siguientes:

255.

REIVINDICACIONES

1ª.- Un método para producir derivados de la testosterona de la fórmula general:

260.



275.

donde R es hidrógeno o un grupo acilo, caracterizado por hacer reaccionar la testosterona con cloral o con hidrato de cloral, despues de lo cual, cuando se desea obtener un éster de testosterona-cloral-hemiacetal, se hace reaccionar la testosterona-cloral-hemiacetal, formada por la reacción mencionada más arriba, con un agente acilante que contiene el grupo acilo correspondiente al ácido con el cual se debe esterificar dicho hemiacetal.

275.

2ª.- "PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR NUEVOS Y TERAPEUTICAMENTE UTILES DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA".

Según queda sustancialmente en la presente memoria descrito, que consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18 de Noviembre de 1959
LOVENS KEMISKE FABRIK VED A. KONGSTED

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRENZO
P. P.