



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 26 de Octubre de 1966, con el nº 332.763

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. ORGANON, entidad holandesa, establecida en
Kloosterstraat 6, Oss, Holanda, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA
19-NOR-TESTOSTERONA Y SUS DERIVADOS"

La invención se refiere a nuevos ésteres de la 19-nor-
testosterona o derivados de la misma.

Más particularmente, la invención se refiere a los nue-
vos diésteres de ácido dicarboxílico de la 19-nor-testostero-
na o de la 19-nor-testosterona sustituida en la posición 4 con
5 un átomo de halógeno o con un grupo alcohol inferior.

Durante 10 años aproximadamente, el desarrollo de com-
puestos con actividad anabólica, y su aplicación terapéutica,
ha aumentado enormemente. Estos compuestos se aplican general-
10 mente para combatir enfermedades en las que tiene lugar una



mayor descomposición de las proteínas del cuerpo o una menor formación de las mismas.

5 El descubrimiento de Kochakian y Murlin en 1935 de que la testosterona no solamente ejerce una actividad androgénica, sino que también proporciona retención del nitrógeno fué el comienzo de la terapéutica anabólica. Sin embargo, la testosterona y sus derivados tienen la gran desventaja de que, por su actividad androgénica, tienen solamente un campo de actividad limitado. Por ello las investigaciones se han dirigido, y se dirigen aún, a la búsqueda de compuestos que ejerzan una actividad anabólica, pero que no tengan ninguna actividad androgénica no deseable, o no la tengan prácticamente, o, en otras palabras, que tengan una favorable relación entre la actividad anabólica y androgénica. En lo que se refiere a las preparaciones para inyecciones, estos compuestos se han encontrado especialmente en el grupo de los ésteres de la 19-nor-testosterona, de los que se ha comprobado que, particularmente el 19-nor-testosterona fenilpropionato y el 19-nor-testosterona-decanoato, son de gran importancia terapéutica.

20 Además de una favorable relación anabólica/androgénica, también es deseable en ciertos casos una actividad prolongada.

Se ha comprobado ahora que los diésteres de ácidos dicarboxílicos de la 19-nor-testosterona o de la 19-nor-testosterona sustituida en la posición 4 por un halógeno o un grupo alcohol, tienen una relación muy favorable entre la actividad anabólica y la androgénica, y que, además, este grupo de nuevos compuestos ejerce una actividad prolongada.

Por tanto la invención se caracteriza porque se hace reaccionar 19-nor-testosterona, que puede estar sustituida en la posición 4 por un halógeno o un grupo alcohol, con un áci-



do dicarboxílico orgánico o con uno de sus derivados funcionales, para preparar los correspondientes diésteres de ácido dicarboxílico de la 19-nor-testosterona, o de su derivado sustituido en la posición 4.

5 El sustituyente de halógeno que puede estar presente en la posición 4 puede ser bromo, cloro o flúor, y preferiblemente cloro.

10 El grupo alcohol que puede estar presente en la posición 4 es un grupo alcohol inferior con 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo metilo. Los ácidos orgánicos dicarboxílicos que han de aplicarse en el procedimiento de la presente invención son ácidos dicarboxílicos alifáticos saturados o no saturados, que pueden ser ácidos dicarboxílicos aromáticos cíclicos, ramificados o no ramificados, y ácidos dicarboxílicos aralifáticos. También pueden estar sustituidos, por ejemplo, por grupos halógeno o amino, o grupos hidroxilo esterificados o esterificados.

15 Son ejemplos de los ácidos: ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido adípico, ácido subérico, ácido brasílico, ácido dodecano dicarboxílico, ácido hexadecano dicarboxílico, ácido glutámico, ácido alfa-bromoazelaico, ácido tetrametil adípico, ácidos hexahidroftálicos, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mesacónico, ácido traumático, ácidos ftálicos, y ácidos ftálicos sustituidos en el núcleo de benceno, ó ácido fenileno acético y ácido beta-propiónico.

20 La esterificación se lleva a cabo usualmente por medio del dihalogenuro del ácido dicarboxílico correspondiente, de los que ha de preferirse el dicloruro de ácido dicarboxílico. Estos últimos derivados se preparan haciendo reaccionar el ácido dicarboxílico con un agente de cloración, como el cloruro

25

30



de ticonilo.

También es posible llevar a cabo la esterificación haciendo reaccionar el 17beta-hidroxi-esteroide y el ácido dicarboxílico libre uno con otro, en presencia de un agente deshidratante.

5

La favorable acción de los compuestos según la invención se ilustra además más adelante, por medio de experimentos farmacológicos comparativos realizados con el 19-nor-testosterona-di-adipinato y el 19-nor-testosteron-fenilpropionato, compuesto este último que posee ya una relación anabólica/androgénica muy favorable.

10

Los experimentos se han realizado administrando de una vez, a ratas macho en una dosis de 1 mg., los compuestos que han de someterse a ensayo, y midiendo una semana y dos semanas después el aumento de peso del músculo levator ani (M.L.A.), que es una medida de la actividad anabólica (miotrópica), y el aumento de peso de la vesícula seminal y de la glándula prostática ventral, que es una medida de la actividad androgénica.

15

20

TABLA I

Compuesto	Nº de ratas	M.L.A.	Vesículas seminales	Glándula prostática	
1 x 1 mg.					
<u>Ensayo de 1 semana</u>					
25	Controles	6	17,2	6,9	9,3
	Fenilpropionato	6	56,2	32,6	43,2
	Adipinato	6	55,4	24,4	32,7
1 x 1 mg.					
<u>Ensayo de 2 semanas</u>					
30	Controles	6	29,3	6,8	7,9
	Fenilpropionato	6	55,7	18,4	19,5
	Adipitano	6	68,3	17,3	16,3



De la tabla anterior se deduce que, después de una semana, la actividad anabólica de las dos preparaciones es prácticamente la misma, pero que después de dos semanas es más fuerte la del adipinato. Además, la relación anabólica/androgénica del adipinato es en ambos casos algo más favorable que la del fenilpropionato.

La muy fuerte actividad anabólica de los diésteres de ácido dicarboxílico de los compuestos 19-nor-testosterona que pueden estar sustituidos en la posición 4, y su favorable relación anabólica/androgénica, es, verdaderamente, muy sorprendente, dado el hecho de que los monoésteres de ácido dicarboxílico de la 19-nor-testosterona, por ejemplo el 19-nor-testosterona-hemisuccinato, el 19-nor-testosterona-hemiacetato y el 19-nor-testosterona-hemimalonato, son virtualmente inactivos en este aspecto, lo que se ilustra más adelante en la Memoria por medio de los resultados de experimentos farmacológicos comparativos llevados a cabo con 19-nor-testosterona-fenilpropionato y 19-nor-testosterona-hemisuccinato.

TABLA II

	<u>Compuesto</u>	<u>Nº de ratas</u>	<u>M.L.A.</u>	<u>Vesículas seminales</u>
	<u>Ensayo a 1 semana</u>			
	Controles	6	13,0	6,0
25	Fenilpropionato (2 x 1/4 mg)	6	40,6	22,9
	Hemisuccinato (2 x 2 mg)	6	14,8	7,7

Por consiguiente, el 19-nor-testosterona-hemisuccinato administrado en una dosis ocho veces superior al 19-nor-testosterona-fenilpropionato, causa difícilmente algún aumento en pe-



peso del M.L.A. y de las vesículas seminales después de 1 semana.

La invención se ilustra además por medio de los ejemplos siguientes:

5

Ejemplo I

A. Preparación del dicloruro de ácido adípico

Cien gramos de ácido adípico se añaden a 210 ml. de cloruro de tionilo, después de lo cual la mezcla se somete a reflujo durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se fracciona en vacío, para obtener la fracción a 118-120°C/15 mm., que es el dicloruro de ácido adípico deseado.

10

B. Preparación del 19-nor-testosterona-di-adipinato

Cinco gramos de 19-nor-testosterona se disuelven en 25 ml. de piridina, y después se añaden 5 g. de dicloruro de ácido adípico. Después, la mezcla se agita durante 16 horas a 50°C, después de lo cual se vierte en agua y se somete a extracción con cloroformo. El extracto se lava sucesivamente con agua, con ácido sulfúrico 2N, una disolución de bicarbonato de sodio al 10%, y finalmente con agua hasta que es neutro, después de lo cual se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se disuelve en benceno y se cromatografía sobre gel de sílice, y después el compuesto así obtenido se recristaliza a partir de acetona, para obtener el 19-nor-testosterona-di-adipinato puro.

15

20

Análisis elemental: C, 75,95%; H, 8,92%

25

Calculado: C, 76,55%; H, 8,87%



Ejemplo II

5 Por el procedimiento descrito en el Ejemplo I, la 19-nor-testosterona se convierte en los diésteres derivados del ácido succínico, ácido subérico, ácido sebácico, ácido hexadecano dicarboxílico, ácido traumático, ácido tetrametil adípico y ácido tereftálico.

Ejemplo III

10 Por medio de bromuro de tionilo (100 ml.) se convierte ácido malónico (60 g.) en el dibromuro de ácido malónico, por el procedimiento descrito en el Ejemplo I.

15 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo I, la 4-cloro-19nor-testosterona se convierte en el 4-cloro-19-nor-testosterona-dimalonato, por medio del dibromuro de ácido malónico obtenido antes, empleando quinoléina como disolvente.

Analisis elemental: 68,43% de C; 7,44% de H; 10,28% de Cl.
Calculado: 68,31% de C; 7,35% de H; 10,34% de Cl.

20 De una manera similar, la 4-cloro-19-nor-testosterona se convierte en los diésteres derivados del ácido adípico, ácido hexahidroftálico y ácido fumárico.

Por los procedimientos descritos en el Ejemplo I y el III, la 4-metil-19-nor-testosterona se ha convertido en los diésteres derivados del ácido succínico, ácido sebácico y ácido hexadecano dicarboxílico.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda el 28 de Octubre de 1965, bajo el número 65-13.946, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



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

5 1º.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 19-nor-testosterona y sus derivados, caracterizado porque la 19-nor-testosterona o sus derivados sustituidos en la posición 4 por un halógeno o un grupo alcohol, se convierten en el diéster correspondiente por reacción con un ácido orgánico dicarboxílico o uno de sus derivados funcionales.

10

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como ácido orgánico dicarboxílico, se aplica un ácido dicarboxílico alifático saturado o no saturado con 2-18 átomos de carbono.

15

3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la esterificación se realiza con el dihalogenuro del ácido orgánico dicarboxílico correspondiente.

4º.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 19-nor-testosterona y sus derivados.

20

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

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

Madrid,

P.A.

Alberto

Alberto Elizalde