



800836

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN
65, Müllerstrasse 170/172 y 4619 BERGKAMEN,
Waldstrasse 14 (Alemania); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE
ACIDO ORGANICO DE LA 3 β -HIDROXI-5-ANDROS-
TEN-17-ONA (DEHIDROEPIANDROSTERONA) CON
3 A 14 ATOMOS C EN EL RESTO DE ESTER".

-----oooo000oooo-----

El presente invento tiene por objeto un procedimien-
to para la obtención de nuevos ésteres de ácido orgánico de la
3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona (dehidroepiandrosterona) con 3 a
14 átomos C en el resto de éster.

5 Los nuevos ésteres, sobre todo el enantato, están muy
indicados para el tratamiento de las molestias inherentes al cli-
materio, tanto de la postmenopausia como de la premenopausia, co-
mo por ejemplo congestiones por calor, propensión a la erupción



de sudores, mareos, insomnio, taquicardias, dolores de cabeza y trastornos depresivos. Aparte de esto están bien indicados para el tratamiento, por ejemplo de la osteoporosis, sordera de la vejez, trastornos hiperhémicos, afecciones cardíacas, y estados de depresión. En medicina de les emplea prácticamente, de preferencia, en combinación con estrógenos.

Es sabido que las molestias inherentes al climaterio, en las que es necesario un tratamiento hormonal, se tratan en muchos casos con una combinación de estrógeno-andrógeno. Sin embargo este método de tratamiento tiene el inconveniente de que la parte de andrógeno de este medicamento puede provocar en la paciente tratada de esta manera, también fenómenos de virilismo que obligan a interrumpir la hormonoterapia que le es necesaria.

Se ha descubierto ahora que los nuevos ésteres de dehidroepiandrosterona, sobre todo el dehidroepiandrosterona enantato, favorecen asimismo la acción de los estrógenos en los síntomas climatéricos típicos, y que aplicados en las dosis prescritas carecen de efecto andrógeno secundario y, principalmente, están también libres de fenómenos de virilismo. Aparte de lo expuesto, los componentes sugeridos por el invento tampoco producen, dentro del margen de la dosis empleada, ningún efecto secundario gestógeno, estrógeno, antiestrógeno o inhibidor central.

Como ya se dijo, la aplicación práctica de los nuevos ésteres tiene lugar, de preferencia, en combinación con estrógenos.



Como estrógenos pueden citarse, por ejemplo: estradiol, estriol, 1-hidroxiestradiol, estrona, estilbestrol y sus derivados; estos compuestos se aplican de preferencia en forma de sus ésteres.

5 Los preparados combinados de los nuevos ésteres contienen en general 0,5 a 10, de preferencia unos 4 mg, de estrógeno, de preferencia estradiol valerianato, y 50 a 500 mg, de preferencia 100 a 300 mg, de éster de dehidroepiandrosterona, de preferencia dehidroepiandrosterona enantato.

10 Los preparados se aplican de ordinario, de preferencia en solución oleosa, por vía intramuscular. A tal fin las sustancias activas se disuelven en un disolvente apropiado para inyección, que ya es conocido por el especialista para estas aplicaciones, se filtran a esterilidad y, en condiciones asépticas, se envasan en ampollas. Son particularmente apropiados los disolventes oleosos, como por ejemplo aceite de sésamo o de ricino. Con 15 el fin de aumentar la solubilidad de la sustancia activa se pueden añadir también a las soluciones oleosas agentes diluyentes o disolventes, como por ejemplo benzoato de bencilo.

20 Además de los disolventes mencionados se pueden usar también aceites vegetales, como aceite de linaza, de semillas de algodón, de girasol, de cacahuete, de oliva, de trigo, etc. Son también apropiados los disolventes sintéticos, tales como glicol, ésteres del ácido láctico, alcohol bencílico, etc. La selección enumerada de los citados disolventes no pretende, por supuesto, 25 ser una relación completa. Tampoco sería ésta necesaria, pues el



especialista, con sus conocimientos técnicos, está en condiciones de elegir entre los disolventes conocidos el que sea más apropiado para el presente caso.

También puede tomarse en consideración una administración oral de los medicamentos a base de los ésteres de dehidroepiandrosterona sugeridos por el invento. A este fin las sustancias activas se preparan con las sustancias de soporte y correctores de gusto que se usan corrientemente en la farmacia galénica y, por último, se les da la forma de administración deseada, por ejemplo tabletas, grageas, pildoras, etc.

La fabricación de los nuevos ésteres de dehidroepiandrosterona, especialmente del enantato, se hace por métodos conocidos. Así, por ejemplo, se puede hacer reaccionar dehidroepiandrosterona con anhídridos o halogenuros de ácido en presencia de piridina. También se puede hacer reaccionar la dehidroepiandrosterona con los ácidos en presencia de agentes de condensación, como por ejemplo carbodimidas. En algunos casos particulares basta también el calentamiento prolongado del alcohol esteroide con el ácido. Los nuevos ésteres se pueden obtener también por transesterificación.

20

Elaboración de las sustancias activas:

EJEMPLO 1

5 g de dehidroepiandrosterona se disuelven en 20 ml de piridina y después de añadir 10 ml de anhídrido caprónico se dejan reposar 48 horas a temperatura ambiente. Se introducen agitando en



agua, el producto de la reacción separado se recoge en éter y se lava sucesivamente con ácido sulfúrico diluido, agua, solución diluida de carbonato sódico y otra vez con agua. La solución etérea se seca haciéndola pasar por sulfato sódico y se evapora a sequedad. Después del tratamiento con metanol cristaliza el residuo oleoso. Después de la recristalización a partir de metanol se obtiene el 84 % del teórico de capronato del punto de fusión de 84 a 86°C. El tratamiento de la mezcla reaccionante se puede hacer también análogamente al ejemplo 2.

10

EJEMPLO 2

Una mezcla de 10 g de dehidroepiandrosterona, 40 ml de piridina y 20 ml de anhídrido entántico se calienta 2 horas en el baño de vapor. Se añaden unos 10 ml de agua y se sigue calentando durante otra media hora. La mezcla reaccionante se somete entonces a una destilación por vapor de agua. Se agota con éter y se lava sucesivamente con lejía de sosa diluida, solución de carbonato sódico y agua. La solución secada a través de sulfato sódico se concentra por evaporación. Se obtienen 13,6 g de enantato en bruto del punto de fusión de 67 a 71°C. Después de la recristalización a partir de metanol, la sustancia pura funde a 70 a 72°C; La misma sustancia se obtiene también por reacción de 48 horas a temperatura ambiente.

20



EJEMPLO 3

Una mezcla de 5 g de dehidroepiandrosterona y 10 ml de piridina se junta en el baño frío (-15 a -5°C) con una solución de 5 g de cloruro de ácido undecílico en 20 ml de benzol y se agita durante la noche. Se vierte en agua helada, se agota con éter y se trata la solución etérea como se explica en el ejemplo 1. Después de la cromatografía en gel de sílice se obtienen 3,5 g de undecilato en forma de aceite.

EJEMPLO 4

Una mezcla de 5 g de dehidroepiandrosterona acetato, 50 g de ácido caprónico y 0,5 g de ácido p-toluolsulfónico se calienta, a presión reducida, hasta unos 150°C y durante 3 a 5 horas se somete a una destilación lenta. El ácido caprónico en exceso se elimina entonces en vacío y el residuo se cromatografía en Al_2O_3 . Después de la recristalización a partir de metanol se obtiene dehidroepiandrosterona capronato del punto de fusión de 84 a 86°C. La identidad con la sustancia obtenida por el ejemplo 1 se confirma por el punto de fusión mixto.

EJEMPLO 5

A una solución de 300 ml de benzol, 120,5 ml de anhídrido enántico y 0,2 ml de ácido perclórico al 70 %, se añaden en ausencia de humedad y agitando al mismo tiempo a temperatura



ambiente en el transcurso de 5 minutos, 100 g de 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona. Durante la adición de sustancia la temperatura sube hasta \sim 30 $^{\circ}$ C, con lo que se disuelve la sustancia.

- 5 Se remueve 2 horas a 25 $^{\circ}$ C. Se añaden ahora 200 ml de agua y 25 ml de piridina. La mezcla reaccionante se agita primero unas 16 horas de tal modo que se produzca una buena mezcla de agua/benzol, y seguidamente se somete a una destilación por vapor de agua, condensándose así unos 20 l de agua. Luego se enfría hasta 10 $^{\circ}$ C, se
10 aspira el precipitado resultante, se lava con agua y a 50 $^{\circ}$ C se seca en vacío. Se obtienen así 138 g de 3 β -heptanoiloxi-5-androsten-17-ona del punto de fusión de 67,5 a 69 $^{\circ}$ C, que funde a 69 a 70 $^{\circ}$ C después de la recristalización a partir de metanol.

Elaboración del medicamento:

- 15 a) 200 mg de dehidroepiandrosterona enantato
4 mg de estradiol valerianato USP. XVII
361 mg de benzoato de bencilo USP. XVII
465 mg de aceite de ricino DAB. 6
1.030 mg = 1 ml
- 20 b) 100,0 mg de dehidroepiandrosterona enantato
4,0 mg de estradiol valerianato
827,5 mg de aceite de sésamo
931,5 mg = 1 ml



c) 1 g de dehidroepiandrosterona enantato se disuelven en aceite de sésamo. La solución se completa entonces hasta un volumen de 10 ml y después de su esterilización se envasa en ampollas de 1 ml.

5

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de ésteres de ácido orgánico de la 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona (dehidroepiandrosterona) con 3 a 14 átomos C en el resto del éster, caracterizado porque la dehidroepiandrosterona se esterifica con el ácido orgánico correspondiente o un derivado del mismo, utilizándose preferentemente como derivado del ácido orgánico el anhídrido correspondiente, obteniéndose dehidroepiandrosterona-3-enantato.

15 2.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DE ACIDO ORGANICO DE LA 3 β -HIDROXI-5-ANDROSTEN-17-ONA (DEHIDROEPIANDROSTERONA) CON 3 a 14 ATOMOS C EN EL RESTO DE ESTER.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 de Octubre de 1.968

Jurquidj