

P.- 46.489

386351

19.96-721

19-Nortestosterone Esters

386351

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
INSTRUMENTACION S.P.A.
CLASE 007 AG
SUBCLASE C R

110



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de INSTITUTO DE ANGELI S.p.A.

entidad /~~de nacionalidad~~ italiana

con domicilio en Via Serio 15, Milán, Italia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE 19-NORTESTOSTERONA" (Clase Internacional 007c)

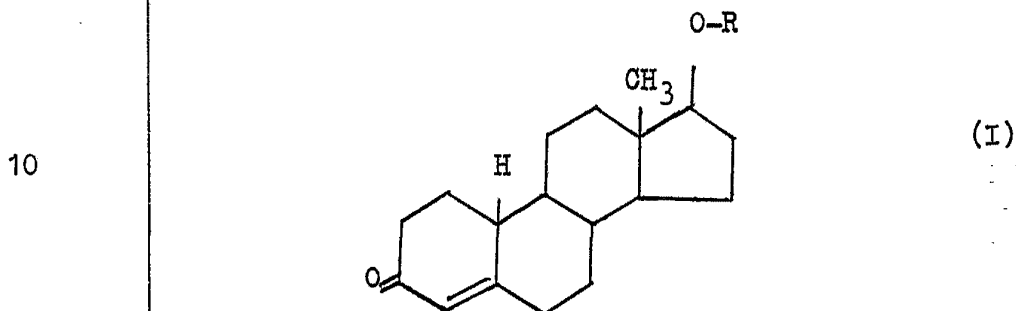
26.11.70

24 DIC 1970



La presente invención se refiere a nuevos ésteres de 19-nortestosterona que tienen valiosas propiedades farmacológicas.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan ésteres de 19-nortestosterona que tienen la fórmula general:



15 donde R representa el radical acilo de un ácido terpenoico, ácido homoterpenoico o ácido terpenil-acético alfa, beta-saturados, derivándose dicho ácido de un monoterpeno o sesquiterpeno acílico alfa, beta-saturado, que contiene 1 a 3 unidades [2-metil-but-2-eno].

20 Se comprenderá que en el ácido mencionado más arriba, en la definición de R esta última puede contener 10 a 17 átomos de carbono.

25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen una actividad anabólica de duración relativamente prolongada juntamente con baja actividad androgénica.

30 En los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con lo definido más arriba, R representa de preferencia los radicales acilo de los ácidos: citronélico, homogeránico, geranil-acético, neril-acético, homofarnésico y farnesil-acético.

386351

11 Dic.



5

Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o dos enlaces asimétricos en la fracción acilo y por lo tanto pueden existir en las formas cis y trans y en las formas de mezclas de los mismos, todo lo cual se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los radicales acilo de los ácidos homofarnésico y farnesil-acético, que contienen dos dobles enlaces asimétricos, pueden existir en las formas trans-trans, trans-cis, cis-trans y cis-cis, y bajo la forma de mezclas de estos estereoisómeros.

10

15

Para las finalidades de la presente descripción, las referencias a las formas "trans-trans/cis-trans" y "trans-cis/cis-cis" de los ácidos homofarnésicos y farnesil-acético deben interpretarse como significando mezclas obtenibles al preparar estos ácidos, y sus derivados reactivos, partiendo de trans-nerolidol natural y cis-nerolidol sintético, respectivamente. En la forma "trans-trans/cis-trans", la relación entre los dos estereo-isómeros es por lo general aproximadamente 2:1; lo mismo es aplicable a la forma "trans-cis/cis-cis".

20

25

Las actividades anabólicas y androgénica y la acción anabólica prolongada de compuestos de acuerdo con la presente invención han sido estudiadas en ratas macho castradas de 21 días de edad mediante la técnica descrita por Hershberg L.G. en Proc. Soc. Expt. Biol. Med., 38, 175, 1963, utilizando como patrón de referencia el fenil-propionato de 19-nortestosterona (NTEP).

30

Los compuestos se administran por vía subcu-

26.11.70

386351

11 DIC 1970



tánea suspendidos en aceite de oliva, en una sola dosis de 8 mg por rata (que se expresa como 19-nortestosterona).

5 Después de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 8 semanas, respectivamente, se sacrifican grupos de ocho animales tratados con el compuesto que se está examinando, y juntamente con los correspondientes testigos, y se extraen y se pesan los músculos elevadores del ano, las próstatas y las vesículas seminales.

10 Compuestos preferidos por su actividad anabólica particularmente útil, son los compuestos de la fórmula I en que R representa los radicales acílicos de ácido homofarnésico y farnesil-acético. Estos compuestos tienen una actividad anabólica particularmente intensa y prolongada, en general juntamente con baja actividad androgénica. Un compuesto particularmente preferido es el 17-beta-"trans-trans/cis-trans" homofarnesato de 19-nortestosterona que tiene aproximadamente 1,5 veces la actividad anabólica del NTFP, mientras que su actividad androgénica es aproximadamente la mitad de la del NTFP. Además, la duración de su actividad anabólica es aproximadamente de 7 a 8 semanas en comparación con aproximadamente 4 a 5 semanas para el NTFP.

25 Los compuestos de la fórmula I en los cuales R representan los radicales acilo de los ácidos citronélico, homogaránico, geranil acético y neril acético, aunque tienen prácticamente la misma actividad anabólica y la misma actividad androgénica que el NTFP, manifiestan una actividad anabólica de duración más prolon

gada, permitiendo por lo tanto una administración más espaciada de los compuestos, con la consiguiente reducción de los efectos colaterales indeseables asociados con la actividad androgénica.



5 De acuerdo con otro aspecto de la presente -
invención, se provee un procedimiento para la preparación
de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con lo de-
finido más arriba, que comprende hacer reaccionar 19-
10 -nortestosterona con el ácido terpénico acíclico apro-
piado o un derivado reactivo del mismo para producir -
esterificación. Los derivados reactivos preferidos in-
cluyen los haluros y anhídridos del ácido terpénico.

15 En un método particularmente ventajoso para
poner en práctica el presente procedimiento de acuerdo
con la invención, se preparan compuestos de la fórmula
I haciendo reaccionar 19-nortestosterona con el haluro,
de preferencia el cloruro, del ácido terpénico apropia-
do a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C, bajo
condiciones sustancialmente anhídridas y de preferencia
20 en una atmósfera inerte (por ejemplo una atmósfera de
nitrógeno).

25 Preferentemente, se lleva a cabo la reacción
en presencia de un agente fijador de ácido y un solven-
te orgánico inerte, no siendo necesariamente soluble -
la 19-nortestosterona en el solvente. Los agentes fija-
dores de ácido que se pueden utilizar con ventaja in-
cluyen bases orgánicas terciarias como por ejemplo pi-
ridina, picolinas, quinolina, dimetil-anilina y trime-
tíl-amina.

30 Los solventes inertes apropiados incluyen por

ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono, éter y ^{77 Q10} piridina. La piridina es un ejemplo de un compuesto que se puede utilizar al mismo tiempo como agente fijador de ácido y como solvente.



5 De acuerdo con otro método preferido para poner en práctica el procedimiento de acuerdo con la presente invención, se hace reaccionar 19-nortestosterona con el anhídrido del ácido terpénico, homoterpánico o terpenil-acético apropiado, sustancialmente bajo las mismas condiciones que las descritas más arriba con referencia a la reacción en que se utiliza el haluro de ácido.

15 En otro método también preferido para poner en práctica el procedimiento de acuerdo con la presente invención, se hace reaccionar 19-nortestosterona con el ácido terpénico, homoterpénico o terpenil acético apropiado, a una temperatura elevada, de preferencia entre 210 y 215°C, ventajosamente con agitación y de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno.

20 Se puede purificar ventajosamente el producto impuro, de la fórmula I aislada con respecto al medio de reacción, mediante cromatografía, por ejemplo sobre alúmina, utilizando de preferencia benceno como eluyente.

25 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención, son en general aceites viscosos prácticamente incoloros, insolubles en agua, pero especialmente solubles en los solventes orgánicos comunes.

30 De acuerdo con otra particularidad de la pre

71 DIC.



5

sente invención, se proveen composiciones farmacéuticas para administración por vía parenteral, que comprenden por lo menos un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con lo definido más arriba, asociado con un vehículo farmacéutico.

10

Las composiciones se suministran convenientemente bajo forma de dosis unitarias tales como frascos que contienen soluciones inyectables. Cada dosis unitaria contiene de preferencia 10 a 300 mg de ingrediente activo, y ventajosamente 25 a 150 mg por dosis unitaria, en las composiciones para administración por vía parenteral.

15

EJEMPLO 1

20

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

A través de 15 minutos, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega 3,387 (0,0126 mol) - de cloruro de "trans-trans/cis-trans" homofarnesilo - [se obtiene el correspondiente ácido a partir de trans-nerolidol natural de acuerdo con el método descrito por G. Lucius, Chem. Ber., 93, 2663 (1960)] a una solución de 2,46 g (0,009 mol) de 19-nortestosterona en 8 ml de piridina anhídrida, manteniéndose la temperatura aproximadamente a 20°C. Durante la noche se agita a la temperatura ambiente la mezcla de reacción, se la diluye entonces con éter anhídrido y se la filtra. Se seca - la solución, lavada con HCl acuoso al 2% y luego con - agua hasta neutralidad, sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida.

30

Al producto crudo así obtenido, disuelto en

26.11.70

- 7 - 386351



benceno, se le purifica mediante cromatografía sobre 50 g de alúmina ácida y se eluye con benceno. Después de evaporación del solvente bajo presión reducida, se obtiene 19-nortestosterona 17-beta-"trans-trans/cis-trans" homofarnesato como aceite viscoso prácticamente incoloro, R_f 0,85.

5

<u>Análisis</u>	<u>Encontrado %</u>	C 80,78	H 9,95
para C ₃₄ H ₅₀ O ₃	Calc. %	80,58	9,95

Se obtienen también los siguientes compuestos

10

mediante métodos análogos. Todos los compuestos enumerados son aceites viscosos prácticamente incoloros.

19-nortestosterona 17-beta-citronelato

R_f 0,81

15

Análisis:	<u>Encontrado %</u>	C 78,80	H 9,71
para C ₂₈ H ₄₂ O ₃	Calc. %	78,82	9,92

19-nortestosterona 17-beta-geranil acetato

R_f 0,82

20

Análisis:	<u>Encontrado %</u>	C 79,05	H 9,78
para C ₃₀ H ₄₄ O ₃	Calc. %	79,60	9,80

19-nortestosterona 17-beta-neril acetato

R_f 0,82

25

Análisis:	<u>Encontrado %</u>	C 78,97	H 9,18
para C ₃₀ H ₄₄ O ₃	Calc. %	79,60	9,80

19-nortestosterona 17-beta-"trans-cis/cis-cis" homofarnesato

R_f 0,85

30

Análisis:	<u>Encontrado %</u>	C 79,98	H 10,21
para C ₃₄ H ₅₀ O ₃	Calc. %	80,58	9,95

11 DIC 19



(así se obtiene el correspondiente ácido a partir de -
cis-nerolidol sintético de acuerdo con el método descri-
to por G. Lucius, Chem. Ber., 93, 2663 (1960).

19-nortestosterona 17-beta-"trans-cis/cis-cis" farnesil
acetato

5

R_f 0,85

Análisis:

para C ₃₅ H ₅₂ O ₃	Encontrado%	C 80,81	H 10,17
	Calc. %	80,72	10,07

10

(se obtiene el correspondiente ácido a partir de cis-
rolidol sintético, de acuerdo con el método descrito por
P. Dietrich y E. Lederer, Helv. Chim. Acta, 35, 1148 -
(1952).

EJEMPLO 2

15

De acuerdo con lo descrito en el ejemplo 1,
se hace reaccionar una solución de 0,82 g (0,003 mol)
de 19-nortestosterona en 3 ml de piridina anhidra, con
3,06 g (0,006 mol) de anhídrido "trans-trans/cis-trans"
farnesil acético (se obtiene el correspondiente ácido
a partir de trans-nerolidol natural, de acuerdo con -
el método descrito por P. Dietrich y E. Lederer, Helv.
Chim. Acta, 35, 1148 (1952).

20

Se trabaja la mezcla de reacción de acuerdo
con lo descrito en el ejemplo 1, obteniéndose acetato
de 19-nortestosterona 17-beta-"trans-trans/cis-trans"
farnesilo como un aceite viscoso prácticamente incoló-
ro, R_f 0,87.

25

Análisis:

para C ₃₅ H ₅₂ O ₃	Encontrado %	C 81,35	H 9,82
	Calc. %	80,72	10,07

30

26.11.70

386351

110139



EJEMPLO 3

5

Por calentamiento sobre baño de vapor, durante la noche, se hace reaccionar 0,548 g (0,002 mol) de 19-nortestosterona, 0,562 g (0,0028 mol) de homogerani-
lo y 3 ml de piridina anhidra.

10

Se trabaja la mezola de reacción de acuerdo con lo descrito en el ejemplo 1, obteniéndose 17-beta-homogeranato de 19-nortestosterona bajo la forma de un aceite viscoso prácticamente incoloro, R_f 0,85.

Análisis:

para C ₂₉ H ₄₂ O ₃	Encontrado %	C 79,18	H 9,71
	Calc. %	79,40	9,65

15

Se determinan los valores R_f sobre tiras cromatográficas de vidrio cubiertas con gel de sílice G de Merck, y el solvente es benceno/acetona 8:2. Se revelan los puntos mediante pulverizado con una solución al 1% de vainillina en ácido sulfúrico concentrado y calentando a 100°C durante 15 minutos.

20

EJEMPLO 4

Entre 210 y 215°C, con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno se calienta una mezcla de 0,82 g (0,003 mol) de 19-nortestosterona y 3 g (0,012 mol) de ácido homofarnésico.

25

Después de 2 horas se diluye la mezcla de reacción con éter, se lava con una solución acuosa de carbonato de sodio, luego con agua y se seca y se evapora hasta sequedad. El producto crudo así obtenido se purifica mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Se obtiene así 17-beta-"trans-trans/cis-trans" homofarne-

30



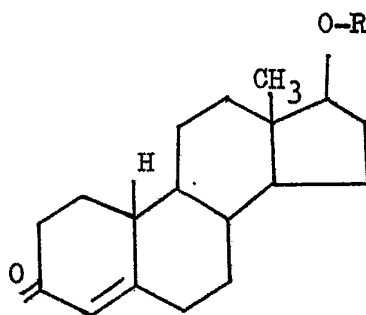
5

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

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula.

15



(I)

20

(en que R representa el radical acilo de un ácido terpénico, ácido homoterpénico o ácido terpenil acético, alfa, beta-saturados, habiéndose derivado dicho ácido de monoterpeno o sesquiterpeno acíclico alfa,beta-saturado que contiene 1 a 3 unidades [2-metil-but-2-eno], caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar -

25 19-nortestosterona con un ácido terpénico acíclico apropiado o un derivado reactivo del mismo, para producir esterificación.

30

2.- Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 19-nortestosterona, con un haluro o anhídri

11.12.70



11 DIC

do de ácido de dicho ácido terpénico.

5

3.- Un procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 19-nortestosterona con el cloruro de ácido de dicho ácido terpénico.

4.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de 19-nortestosterona.

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

10

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

Madrid, 11 DIC. 1970

P.A.

15

26.11.70
MCL

386351