

Δ1 443.115 770816 C 07 J 1/00

443115

19 DIC. 1970

P.- 61.861

3.01.2 OA//
7052- 925

Int. Cl. ² : C07J/AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DIES
TER DE 19-NOR-TESTOSTERONA-(17 β -HIDROXI- Δ^4 -ES-
TREN-3-ONA)"

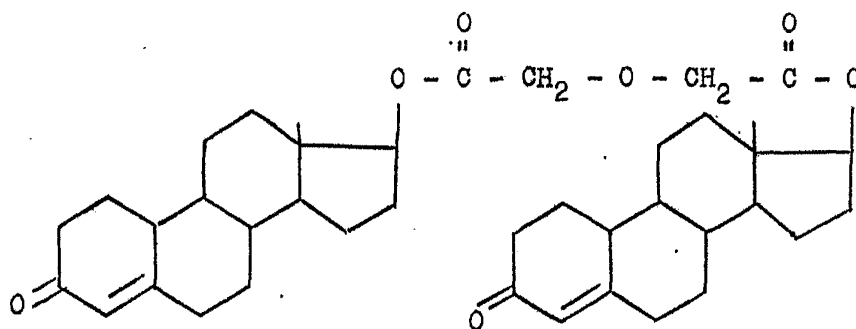
La invención se refiere a un nuevo éster de 19-nor-testosterona (=nandrolona ó 17beta-hidroxi-delta⁴-estren-3-ona) y a un procedimiento para la preparación de este éster.

5 La 19-nor-testosterona y sus ésteres, tales como el 17 β -fenilpropionato, el 17 β -decanoato y el 17 β -ciclopentilpropionato, son agentes anabólicos bien conocidos. Dichos ésteres en particular, han demostrado ser importantes para la aplicación te-
10 rapéutica como agente anabólico, especialmente debido a la favorable proporción de actividad anabólica y andrógena y, además, a la actividad prolongada.

Se encontró que el diéster de 19-nor-testosterona con ácido 2',2"-oxidiacético es fuertemen-
15 te anabólico, posee una proporción de actividad anabólica y andrógena más favorable que el conocido 17 β -fenilpropionato de 19-nor-testosterona y posee una excelente actividad prolongada.

Por lo tanto, la invención se refiere a
20 un nuevo diéster de 19-nor-testosterona de la fórmula
la

25



10 y a un procedimiento para la preparación de este éster.

El nuevo diéster se puede preparar haciendo reaccionar 19-nor-testosterona con ácido 2',2"-oxi-

15 diacético ($\text{HO} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{OH}$) o un derivado funcional del mismo, por ejemplo el dihalogenuro. A este fin, se puede hacer reaccionar la 19-nor-testosterona con el ácido dicarboxílico libre, en presencia de un agente deshidratante. Usualmente, la esterificación se realiza con el dihalogenuro de
 20 ácido dicarboxílico, preferiblemente el dicloruro

($\text{Cl} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{Cl}$), en un disolvente y en presencia de una base, por ejemplo en piridina/acetona. En lugar de piridina, se puede utilizar también
 25 picolina o colidina. Otros disolventes adecuados que pueden ser utilizados en combinación con dichas aminas

son el cloroformo, el cloruro de metileno, el tetracloruro de carbono, el benceno, el hexano, la metilacetona, el dioxano y el tetrahidrofurano. Si no se utilizan estos disolventes en combinación con una amina, el HCl formado puede fijarse con hidróxido sódico o potásico. Generalmente, la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 0° y 30°C y, si se desea, también a una temperatura más alta.

5 El nuevo diéster se administra, generalmente, por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular o subcutánea, en un vehículo adecuado.

10 El líquido para inyección se prepara, generalmente, disolviendo o suspendiendo el diéster en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de oliva o aceite de ricino, si se desea en combinación con agentes auxiliares tales como antisépticos, agentes de solubilización y/o agentes tensioactivos, tales como alcohol bencílico, benzoato de bencilo, etc.

15 La concentración del diéster en el líquido para inyección está comprendida, generalmente, entre 10 y 50 mg/cm³.

20 El nuevo éster posee una fuerte actividad anabólica y una favorable proporción de actividad anabólica y andrógena, que es ilustrada mediante

los siguientes ensayos comparativos.

Ensayo MIA de acuerdo con Hershberger.

5 Una sola dosis de la sustancia a ensayar,
se administró a ratas macho, en forma de inyección
subcutánea de la sustancia en aceite. Al cabo de una
semana, se determinó el aumento en porcentaje en pe-
so del músculo levator ani (M. L. A.). Este aumento
de peso es una medida de la actividad anabólica.
10 Además, se determinaron el aumento de peso de la
vesícula seminal y de la próstata ventral (actividad
endrógena). Las cifras encontradas se relacionan en
la Tabla A.

Tabla A

15

Compuesto	M.L.A.	Vesícula seminal	Próstata ventral
1 x 0,5 mg; 1 semana	aumento de peso en porcentaje en peso con relación a los testigos		
20 2',2"-oxidiacetato de dinandrolona	111	141	170
Fenilpropionato de nan drolona	98	179	228

25

De la Tabla A se deduce que el nuevo éster

posee una actividad anabólica sólo ligeramente superior a la del éster conocido fenilpropionato de nandrolona; sin embargo, la actividad andrógena es claramente inferior.

5

A partir de la actividad relativa anabólica y andrógena del nuevo éster con relación al fenilpropionato de nandrolona, determinada en extensos ensayos, en los que se ensayaron también dosis inferiores y superiores y, además, se determinaron los aumentos de peso no sólo al cabo de una semana sino también al cabo de 2 y 3 semanas, se calcularon los llamados valores Q relativos (en relación con el fenilpropionato de nandrolona). Estos valores Q se relacionan en la Tabla B.

10

15

Tabla B

2',2"-oxidacetato de dinandrolona	Valor Q en relación con el <u>fenilpropionato de nandrolona</u>	
	Con relación a la vesícula se- minal	Con relación a la próstata ventral
Al cabo de 1 semana	1,2	1,3
Al cabo de 2 semanas	1,5	1,1
Al cabo de 3 semanas	1,9	1,4

20

25

El valor Q de un agente anabólico es la proporción de la potencia anabólica y andrógena. El valor Q es, por lo tanto, un criterio para la disociación entre la actividad anabólica y andrógena.

5

En cuanto a la importancia del valor Q para los anabólicos, se hace referencia a "Sheffield Symposium on Cytotoxic Agents and Anabolic Steroids", 10 Noviembre 1966, The Parcener Press Ltd., London (1967), páginas 11 a 25, y a G. A. Overbeek, "Anabolic Steroids", Springer Verlag (1966), páginas 24 a 36.

10

El valor Q absoluto de un compuesto anabólico dice poco sobre el valor terapéutico de este compuesto. De mucha más importancia para el valor terapéutico es el valor Q relativo, con relación a un agente anabólico conocido, tal como el fenilpropionato de nandrolona. De la tabla B se deduce que para el nuevo éster de nandrolona, el valor Q relativo en relación con el fenilpropionato de nandrolona, es en todos los ensayos mayor de 1, lo que significa que el nuevo éster es superior al fenilpropionato de nandrolona.

15

20

25

La actividad biológica de los ésteres de nandrolona es debida a la actividad del esteroide

"libre" nandrolona sobre el receptor (Acta Endocrinológica 49 (1965), páginas 271-282). Con relación a la disponibilidad biológica del componente activo, son de importancia a este respecto la velocidad de resorción desde el depósito o reserva subcutánea o intramuscular y la velocidad de hidrólisis del éster en el plasma (Acta Endocrinologica 64 (1970), páginas 656 a 669).

De los ensayos "in vitro" comparativos en plasma de rata y plasma humano, se dedujo que el nuevo diéster se hidroliza con más rapidez que el fenilpropionato de nandrolona, lo que significa que para iguales concentraciones en plasma de dichos ésteres, se alcanza más rápidamente la concentración en plasma mínima efectiva de la nandrolona en el caso del nuevo diéster, que en el caso del fenilpropionato de nandrolona.

Además, se dedujo que el coeficiente de distribución del nuevo diéster en el sistema bifásico metanol/aceite de cacahuete, es mayor que el del fenilpropionato de nandrolona, lo que señala una resorción más rápida del nuevo diéster desde la reserva o depósito intramuscular. Sin embargo, el nuevo diéster parece poseer una excelente actividad prolongada.

El hecho de que el nuevo diéster se hidrolize en el plasma humano (lo que es un requisito previo para que sea activo), es tanto más sorprendente, cuanto que los diésteres estructuralmente relacionados o afines, tales como el succinato de dinandrolona y el glutarato de dinandrolona, no se hidrolizan, o apenas se hidrolizan, en el plasma humano y, por lo tanto, son inactivos o apenas activos.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

En una mezcla de 8 ml de piridina seca y 5 ml de acetona seca, se disolvieron 5 g de 17 β -hidroxi- Δ^4 -estren-3-ona. Después de enfriar a 0°C, se añadió, gota a gota, en 25 minutos, una solución de 1,4 ml de dicloruro de ácido diglicólico en 2 ml de acetona seca. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se añadió una cantidad adicional de 0,5 ml de dicloruro de ácido diglicólico. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y, seguidamente, se vertió en agua.

Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con agua, se secaron, y, seguidamente, se

cristalizaron en metanol, para dar 5,5 g de 2',2''-
-oxidiacetato de 1',1''-di(3-oxo-17 β -hidroxi- Δ^4 -es-
tren-17 β -ilo) con un punto de fusión de 190 a 193 $^{\circ}$ C
y $[\alpha]_D^{20} = + 55^{\circ}$ (en cloroformo).

5

Ejemplo 2

Algunos ejemplos de preparaciones farma-
céuticas que contienen el diéster del Ejemplo 1.

	a) Diéster	10 mg
10	Alcohol bencílico	0,05 cm ³
	Aceite de cacahuete purifi- cado	hasta 1 cm ³
	b) Diéster	25 mg
	Benzoato de bencilo	0,46 cm ³
15	Alcohol bencílico	0,05 cm ³
	Aceite de cacahuete purifi- cado	hasta 1 cm ³

La presente solicitud que corresponde a
la presentada en Holanda, el 2 de Diciembre de 1974,
20 bajo el Número 74/15669, se acoge a los beneficios
del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
Industrial.

25

1

REIVINDICACIONES

5

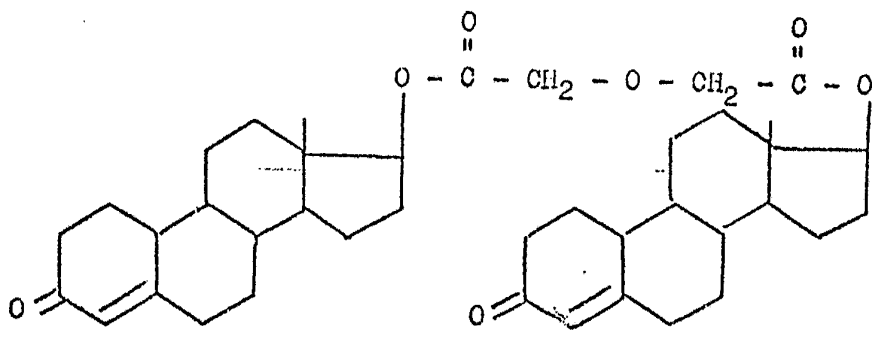
10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de un nuevo diéster de 19-nor-testosterona-(17β -hidroxio- Δ^4 -estren-3-ona) de la fórmula:

20



1 caracterizado porque se hace reaccionar la 19-nor-
-testosterona con ácido 2',2"-oxi-diacético(ácido
diglicólico) o un derivado funcional del mismo.

5 2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1ª, caracterizado porque la 19-nor-testos-
terona se hace reaccionar con dicloruro de ácido di-
glicólico en un disolvente y en presencia de una ba-
se.

10 3ª.- Procedimiento para la preparación de un
nuevo diéster de 19-nor-testosterona-(17 β -hidroxi-
- Δ^4 -estren-3-ona).

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

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

Madrid, 26.12.1977

P.A.

20 Alberto de Eizaburu
Por Poder

