

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	459.230	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		27-5-1977	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		20 OCT. 1978
691.103	28-5-76	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 17 β -ESTERES DE TESTOSTERONA Y 5 α -DIHIDROTESTOSTERONA"

71 SOLICITANTE (S)
AKZO N.V. (3.01.2 OA/7354-992)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
IJssellaan 82, ARNHEM, Holanda

72 INVENTOR (ES)
Johannes VAN DER VIES

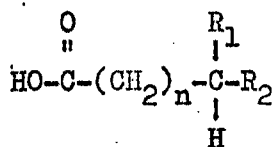
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-66.053)

La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres en la posición 17β de testosterona y 5α -dihidrotosterona. Los ésteres de testosterona (17β -hidroxi- Δ^4 -androsteno-17-ona) y 5α -dihidrotosterona (17β -hidroxi- 5α H-androstan-17-ona) (que de aquí en adelante se indicarán por las abreviaturas T y DHT, respectivamente), son conocidos. En medicina, estas sustancias andrógenas se emplean, por ejemplo en los varones con insuficiencia de andrógenos endógenos. Los ésteres de T ó DHT se administran usualmente por vía parenteral, esto es, inyectados en solución o suspensión en un vehículo líquido adecuado. T y DHT exhiben solamente una actividad muy reducida cuando se administran por vía oral. Es sabido que la actividad oral puede mejorarse por administración de T ó DHT en presencia de un aceite, especialmente cuando T y DHT se toman en la forma de sus ésteres derivados de ácidos carboxílicos alifáticos, tales como el decanoato y el undecanoato.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que nuevos ésteres de T y DHT, derivados de ciertos ácidos monocarboxílicos alifáticos de cadena ramificada con 8-16 átomos de carbono, poseen actividades andrógenas muy interesantes, en particular en aplicación oral en presencia de un lipóide farmacéuticamente aceptable.

Por esta razón, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres en la posición 17β de T y DHT por reacción de T y DHT de acuerdo con un método conocido per se con un ácido monocarboxílico alifático que tiene la fórmula:



en la que n es 0 ó 1; R₁ es alcoholo (1-5 C); R₂ es alcoholo (3-10 C), con la condición de que R₂ no es alcoholo (3-6 C) cuando R₁ = alcoholo (1-2 C), y R₂ es preferiblemente igual a R₁ cuando R₁ = alcoholo (3-5 C); y es alcoholo (7-8 C) cuando R₁ = alcoholo (1-2 C), o bien R₂ es un grupo cicloalifático que tiene 6-10 átomos C, conteniendo dicho grupo cicloalifático un anillo de 6 miembros; o bien R₁ + R₂ forman junto con el átomo C al que están unidos un grupo cicloalcoholo que tiene 7-12 átomos C, preferiblemente 8-10 átomos C, el cual grupo puede estar sustituido por alcoholo (1-3 C); con la condición de que el número total de átomos C en el grupo éster está comprendido dentro del intervalo de 8-16 átomos C, preferiblemente 8-12 átomos C.

Los nuevos ésteres pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar T ó DHT con dicho ácido monocarboxílico o con un derivado funcional del mismo, tal como el haluro de ácido (cloruro de ácido o bromuro de ácido) o el anhídrido de ácido.

La reacción de T ó DHT con el ácido monocarboxílico como tal puede llevarse a cabo por ejemplo fundiendo los dos reactivos juntos o haciendo reaccionar los dos reactivos en un disolvente, tal como acetonitrilo, con ayuda de un agente de fijación de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida.

La reacción de T ó DHT con el haluro de ácido, tal como el cloruro, se lleva usualmente a cabo en un disolvente, tal como acetona, hexano, tolueno, piridina, y en presencia de una base, tal como piridina o dimetilanilina.

La reacción de T ó DHT con el anhídrido de ácido se lleva a cabo usualmente en un disolvente tal como hexano, pentano, tolueno, y en presencia de una base, tal como piridina, o un catalizador ácido, tal como ácido p-toluensulfónico, ácido dinitrobenzenosulfónico, ó ácido sulfosalicílico.

Ejemplos específicos de los ácidos monocarboxílicos alifáticos de cadena ramificada, que pueden utilizarse en el procedimiento de acuerdo con la invención son ácido 2'-metil-decanoico, ácido 3'-metil-decanoico, ácido 2'-metil-3'-ciclohexil-propiónico, ácido 2'-ciclohexil-butírico, ácido cicloheptilacético, ácido ciclooctilacético, ácido ciclooctanocarboxílico, ácido ciclodecanocarboxílico, ácido ciclo-dodecanocarboxílico, ácido 3'-butil-heptanoico, ácido 2'-propilpentanoico, y ácido 2'-butilhexanoico.

Como se ha dicho antes, también pueden utilizarse el anhídrido o los cloruros o bromuros de ácido de estos ácidos.

Los nuevos ésteres obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la invención pueden administrarse en la forma de dosificación usual para administración enteral y parenteral, tal como en forma de tabletas, polvos, cápsulas, granos, píldoras, bolos, grageas, granulados, microcápsulas, supositorios, soluciones y dispersiones.

Los nuevos ésteres de T y DHT son particularmente útiles como sustancias andrógenas para administración oral y son particularmente efectivos, cuando se administran oralmente en presencia de una sustancia lipóide, preferiblemente un lipóide no esteroideamente farmacéuticamente aceptable.

Por lipóides no esteroideamente farmacéuticamente aceptables se entienden aceites vegetales y animales y grasas constituidas por los mono-, di- y triglicéridos de diversos ácidos grasos o que contienen éstos como constituyentes principales; ésteres de alcoholes con ácidos grasos; alcoholes alifáticos superiores (de más de 6 átomos C); ácidos grasos saturados e insaturados; los aceites mono-, di-, y triglicéridos y éteres de glicerina sintéticos y semi-sintéticos comercialmente asequibles; ciertos tipos de parafina y mezclas de dos o más de las sustancias arriba indicadas. La sustancia lipóide puede ser líquida a la temperatura normal, es decir, a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. El éster de T ó DHT se disuelve luego en la sustancia lipóide y la solución se incorpora en una preparación o, según cuál sea el caso, se convierte en una forma farmacéutica. A la temperatura normal, una parte del éster puede estar presente en el lipóide líquido como una suspensión, en cuyo caso las cantidades de éster y sustancia lipóide se ajustan mutuamente de tal modo que a la temperatura del cuerpo el éster se disuelva completamente en la sustancia lipóide.

Ejemplos de sustancias lipóides que pueden utilizarse en la preparación de acuerdo con la invención

son: aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de linaza, aceite de soja, aceite de semilla de girasol, aceite de oliva, aceite de hígado de pescado, oleato de etilo, oleato de oleílo, trioleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, monooleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, ácido cáprico, ácido undecenoico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido oleico, glicéridos sintéticos de ácidos grasos saturados con 8 a 10 ó 12 átomos de carbono tales como los productos comerciales Syndermin GTC y Miglyol 812, derivados de polioxietileno de glicerina tales como el producto comercial Labrafil 1944, cera de abejas y mezclas de dos o más de estas sustancias.

La combinación de un nuevo éster de T ó de DHT y un lipóide, cuando es líquida o semi-líquida, puede transformarse también en formulaciones orales sólidas tales como píldoras o tabletas. Para este fin, la solución oleosa del esteroide-éster se absorbe, por ejemplo, sobre fosfato de calcio, derivados de lactosa o de celulosa, y se trata después para producir tabletas o píldoras de la manera usual. La combinación de ésteres de T ó DHT con lipóides, tales como monooleato de glicerilo o ácido caprínico, que son sólidas o semi-sólidas a la temperatura ambiente, pero que son líquidas a la temperatura del cuerpo, pueden granularse y transformarse en píldoras o tabletas recubiertas.

Las formas de dosificación enteral o parenteral pueden contener uno o más de los excipientes usuales, por ejemplo alcohol bencílico para aumentar la solubilidad de la sustancia activa en el componente de aceite, agua,

agentes espesantes tales como gelatina o agar, polietilen glicoles, lactosa, almidón, talco o estearato de magnesio. Opcionalmente pueden estar presentes también otros agentes, tales como agentes de conservación, agentes emulsificantes, agentes estabilizadores, agentes humectantes, aromatizantes, colorantes, cargas, agentes aglutinantes y/o agentes encapsulantes.

Como ya se ha indicado arriba, los ésteres de T ó DHT de acuerdo con la invención pueden administrarse disueltos en sustancias lipoides líquidas a la temperatura normal.

La forma de administración oral más adecuada para esta forma líquida de la preparación de acuerdo con la invención es la cápsula de gelatina blanda o microcápsula. De acuerdo con un método usual en la técnica, la solución oleosa que contiene el componente activo y opcionalmente otros ingredientes se encapsula en cápsulas de gelatina blanda o microcápsulas con las dimensiones deseadas y que contienen las cantidades deseadas de sustancias activas. Las microcápsulas pueden transformarse también en tabletas o píldoras de acuerdo con métodos de formulación farmacéutica perfectamente conocidos.

La concentración de éster andrógeno en las formas de dosificación que contienen un lipóide puede variar dentro de límites considerables, entendiéndose que la cantidad del éster de T ó DHT en peso no excederá de la cantidad de sustancias lipóide en peso, o en otras palabras, que la concentración de éster andrógeno en la preparación es 50% en peso o menor, y usualmente estará comprendida en el intervalo de 1-40% en peso.

Como se ha indicado arriba, la cantidad de lipóide en peso en la preparación de acuerdo con la invención es igual a o mayor que la cantidad de éster andrógeno en peso. Dependiendo de los otros constituyentes presentes en la preparación (excipientes, vaina de la cápsula, recubrimiento) la cantidad de sustancia lipóide por unidad de dosificación variará de 25 a 95% en peso y usualmente está comprendida en el intervalo de 40-80% en peso. La cantidad de éster andrógeno por unidad de dosificación, por ejemplo una cápsula o una tableta, puede variar también dentro de límites amplios, por ejemplo de 0,5 mg a 400 mg, y preferiblemente está comprendida entre 1 mg y 200 mg.

Las propiedades andrógenas útiles de los nuevos ésteres de T y DHT pueden demostrarse por ejemplo por experimentos en ratas castradas (ensayo de Hershberger), en los que se determina el aumento de peso de las vesículas seminales y la próstata ventral después de haber administrado por vía oral la sustancia activa durante siete días una o dos veces al día.

De este modo se encontró en un tal experimento que, con una dosis diaria comprendida en el intervalo de $2 \times 0,5$ a 2×2 mg en aceite de cacahuete, la actividad andrógena de, por ejemplo, 3'-ciclohexilbutirato de testosterona, 2'-metil-3'-ciclo-hexilpropionato de testosterona, 2'-metil-decanoato de testosterona y ciclo-octil-acetato de testosterona resultó ser de 2 a 5 veces mayor que la del decanoato de testosterona, un éster no ramificado. Se encontraron también resultados similares con ésteres de DHT.

En pruebas clínicas con los nuevos ésteres de

acuerdo con la invención, en las que se administró una dosis diaria de éster de T comprendida dentro del intervalo de 20 a 100 mg, se encontró un aumento considerable en el nivel de T en el plasma, tanto en hombres con un nivel de T normal en el plasma como en hombres con un nivel inferior resultante de una producción disminuida de T endógena.

Una dosis oral diaria de 25 mg de ciclo-octil-acetato de testosterona en 0,24 ml de ácido oleico en una cápsula de gelatina blanda durante tres meses a un hombre hipogonadal proporcionó un aumento del nivel de T en el plasma hasta el valor normal.

La invención se ilustra con el ejemplo que sigue.

Ejemplo

A una solución de 2 g de testosterona en una mezcla de 8 ml de piridina y 8 ml de acetona, enfriada a -10°C , se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una solución de 4 ml de cloruro de 2'-metil-decanoílo en 12 ml de acetona. La mezcla se agitó durante 16 horas a 0°C , después de lo cual se añadieron a la mezcla 4 ml de piridina y 8 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y 2 horas a 45°C , y se vertió después en 200 ml de agua-hielo. La extracción con éter dietílico, neutralización de los extractos, evaporación del éter dietílico y cromatografía del residuo sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo, dieron 3,0 g de 2'-metil-decanoato de testosterona en la forma de un aceite con $[\alpha]_D^{20} = +77,02$

(en cloruro de metileno) y ϵ_{mol} 16800 ($\lambda_{\text{máx}}$ 240 μ).

De una manera similar, se prepararon los ésteres en la posición 17 β siguientes:

T-3'-metil-decanoato, aceite con $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80^{\circ}$;

T-2'-metil-3'-ciclohexil-propionato, p.f. 133-136 $^{\circ}$ C,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +68^{\circ}$;

T-3'-ciclohexil-butirato, p.f. 82-88 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80,7^{\circ}$;

T-ciclododecano carboxilato, p.f. 116-119 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} =$
 $= +84^{\circ}$;

DHT-2'-metil-decanoato, p.f. 86-87 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25^{\circ}$;

T-ciclo-octil-acetato, p.f. 82-83 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +84^{\circ}$;

T-2'-propil-pentanoato, p.f. 83-85 $^{\circ}$ C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +84^{\circ}$;

T-3'-butil-heptanoato, aceite con $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +77,0^{\circ}$;

T-2'-butil-hexanoato, aceite con $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +74,2^{\circ}$;

($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ se ha determinado en cloruro de metileno).

1

- REIVINDICACIONES -

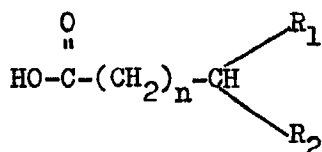
5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos 17 β -ésteres de testosterona y 5 α -dihidrotestosterona, caracterizado porque el alcohol esteroide es hecho reaccionar con un ácido monocarboxílico alifático que tiene 8-16 átomos de carbono o un derivado funcional del mismo, teniendo dicho ácido la fórmula:

15



20

en la que $n = 0$ ó 1 ; $R_1 =$ alcoholo (1-5 C); y $R_2 =$ alcoholo (3-10 C), con la condición de que R_2 no es alcoholo (3-6 C), cuando $R_1 =$ alcoholo (1-2 C), o bien $R_2 =$ un grupo cicloalifático que tiene 6-10 átomos de C, conteniendo dicho grupo cicloalifático un anillo de 6 miembros; o bien $R_1 + R_2$ forman junto con el átomo de C al que están unidos un grupo cicloalcoholo que tiene 7-12 átomos C, grupo que puede sustituirse por alcoholo (1-3 C).

25

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que $R_1 = R_2$, cuando $R_1 =$ alcoholo (3-5 C).

3ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que $R_2 =$ alcoholo (7-8 C), cuando $R_1 =$ alcoholo (1-2 C).

30

4ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindi-

1 cación 1ª, en el que R_2 = ciclohexilo y R_1 = metilo.

5ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que $R_1 + R_2$ junto con el átomo C al que están unidos forman un grupo ciclo-octilo.

5 6ª.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que el número total de átomos C en el ácido monocarboxílico alifático está comprendido en el intervalo de 8 a 12.

10 7ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 17 β -ESTERES DE TESTOSTERONA Y 5 α -DIHIDROTESTOSTERONA.

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

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

Madrid, 08. MAY 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

