

P- 21.704

Nº 562/E

272379



25 NOV. 1961

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

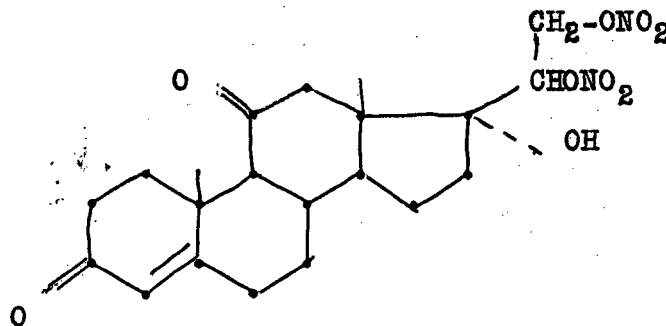
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIOETHERAPIE, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

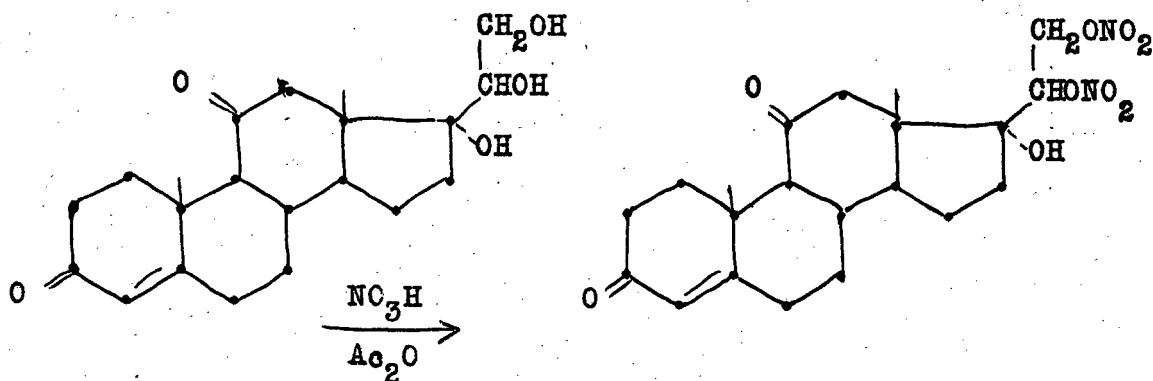
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL 3,11-DIOXO 17 α -HIDROXI 20 β 21-DINITRATO Δ^4 -PREGNENO"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de un nuevo compuesto utilizable especialmente como medicamento, a saber el 3,11-dioxo 17 alfa-hidroxi 20beta, 21-dinitrato Δ^4 -pregneno, de fórmula:



5 Este nuevo producto se presenta bajo la forma de un compuesto sólido incoloro, soluble en la mezcla metanol-cloruro de metileno, poco soluble en etanol, acetona, benceno y cloroformo, insoluble en agua, eter y eter isopropílico. Su punto de fusión, determinado sobre el bloque de Kofler, es de : P.F.= 224-228° (con descomposición).

De acuerdo con la invención se prepara el 3,11-dioxo 17 alfa-hidroxi 20 beta, 21-dinitrato Δ^4 -pregneno según el principio de reacción siguiente:



10 Como resalta de ello, la preparación de dicho compuesto se efectúa a partir del 3,11-dioxo 17alfa,20beta,21-trihidroxi Δ^4 -pregneno por nitración. Se mezclan a una temperatura cercana a los -10°C, 2,4 cm³ de anhídrido acético y 0,8 cm³ de ácido nítrico fumante, que se introduce lentamente.

15 Se lleva el reactivo a -20°C y se añaden 0,079 gramos de 3,11-dioxo 17-alfa, 20beta, 21-trihidroxi Δ^4 -pregneno. Se agita durante quince minutos a -10°C, después durante cinco minutos a -5°C, y finalmente, durante dos minutos a 0°C. La mezcla reaccionante se vierte rápidamente sobre agua helada.

272379 25



Despues de media hora de contacto, se separa el precipitado blanco aparecido, se aspira a la trompa, se lava con agua y se seca a vacio. De este modo, se obtiene el dinitrato bruto con un rendimiento del 97%.

5 Se recristaliza en la mezcla metanol-cloruro de metileno. El compuesto es nuevo.

Análisis: C H O N = 452,45
21 28 9 2

Calculado: C% 55,74 H% 6,24

10 Encontrado: 55,1 6,2

El producto de partida, 3,11-dioxo 17alfa, 20beta, 21-trihidroxi Δ^4 -pregneno, se prepara según el procedimiento descrito por SARETT (J. Biol.Chem., 1946, 162, 601).

15 El nuevo producto está dotado de propiedades farmacológicas interesantes, Posee, especialmente, una acción vasodilatadora sobre las coronarias.

20 La actividad del 3,11-dioxo 17alfa-hidroxi 20beta, 21-dinitrato Δ^4 -pregneno, a la débil concentración de 0,01 μg por cm^3 sobre el riego coronario del corazon aislado del conejo, permite preconizar su empleo en el tratamiento de la angina de pecho y de las coronarites. No se excluye que presenta, igualmente una acción vasodilatadora periférica y efectos antiespasmódicos, permitiendo su empleo en el asma, los espasmos bronquiales y los espasmos arteriales.

25 Dicho compuesto podrá ser utilizado por vía bucal en forma de comprimidos de 5 miligramos o por vía parenteral en inyecciones intramusculares, en forma de suspensión acuosa o de solución oleosa, en dosis unitarias de 2 a 10 mg. o, incluso por vía venosa, en solución en un disolvente apropiado,

30

272379 25



en la dosis de 2 a 10 mg. y por vía rectal. Se puede presentar en forma de soluciones y de suspensiones inyectables, acondicionadas en ampollas, en frascos de tomas múltiples, en forma de comprimidos, de emulsiones, de jarabes y de supositorios.

5

Preferentemente, será utilizado en forma de soluciones y suspensiones inyectables, acondicionadas en ampollas, en frascos de tomas múltiples, comprimidos o supositorios.

La posología útil se escalona entre 5 y 25 mg. por cada toma y por día, en el adulto, según la vía de administración.

10

Estudio farmacológico del 3,11-dioxo 20beta,21-dinitrato 17alfa-hidroxi Δ^4 -pregneno.

Acción sobre el riego coronario.

15

El estudio de la acción de dicho compuesto sobre el caudal coronario ha sido efectuado sobre el corazón aislado de conejo, utilizando una técnica inspirada por LANGENDORFF (Arch. gesam. Physiol., 1895, 61, 291)

20

En este método, el corazón es suspendido de la aorta por medio de una cánula y el sistema coronario es perfundido por medio de esta cánula, bajo una presión constante de 5 cm. de mercurio, con suero de Locke de pH 7,2 a 7,3 calentado a 37°.

25

El cuerpo estudiado es puesto en solución en etanol; esta solución es diluida por medio del suero de Locke, hasta una concentración conveniente.

Gracias a un dispositivo adecuado, se registra el caudal coronario y, paralelamente, las contracciones ventriculares.

30

272379

25 NOV



5 Se ha investigado sistemáticamente la concentración liminar de dicho compuesto que aumenta sensiblemente el caudal coronario de tal preparación, y la tabla adjunta proporciona los resultados obtenidos con este cuerpo así como con la trinitrina y la papaverina, en las mismas condiciones experimentales.

Cuerpo estudiado	Concentración liminar activa en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ en el líquido de per- fusión.	Incremento del riego coronario en% del riego normal.	Duración de la acción en minutos.	Efectos sobre las contracciones ventriculares. Sobre la am- plitud. sobre la fre- cuencia.
Trinitrina	1	10	2 á 20	0 -5%
Papaverina	10	20	15	0 0
3,11-Dioxo 17 alfa- hidroxi, 20 beta, 21- dinitrato Δ 4-preg- neno.	0,01	20	>15	0 0

27237925



37237925 NOV 1960



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 2 de Diciembre de 1960, con el nº PV. 845.799 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

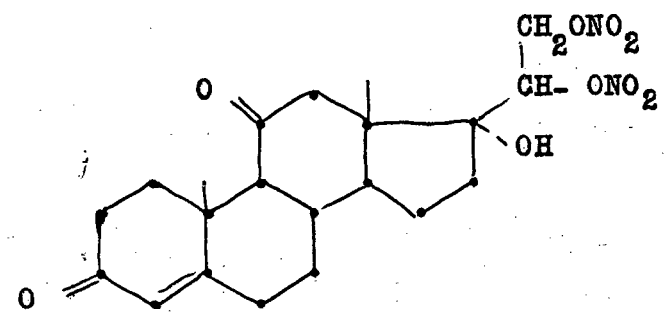
5

N O T A

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

10

1ª.- Procedimiento de preparación del 3,11-dioxo 17 alfa-hidroxi 20beta, 21-dinitrato Δ^4 -pregneno, de fórmula:



15

que consiste en efectuar la nitración del 3,11-dioxo 17alfa, 20beta,21-trihidroxi Δ^4 -pregneno, por medio de una mezcla de anhídrido acético y de ácido nítrico fumante.

2ª.- Procedimiento de preparación del 3,11-dioxo 17 α -hidroxi 20 β , 21-dinitrato Δ^4 -pregneno.

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

27237925 NO



Esta Memoria consta de siete hojas y la presente
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 25 NOV. 1961

P.A.

Alberto de Elizaga
Por Poder.