

279 951

P.- 22.972
Nº 665 F/E



MEMORIA DESCRIPTIVA

279961

para solicitar

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

e n

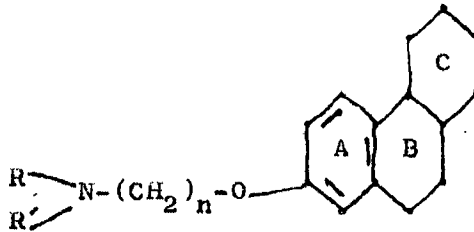
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF, sociedad anónima francesa, establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROIDES
DE LA SERIE DEL ESTRANO Y DEL LUMIESTRANO "

La presente invención tiene por objeto - un procedimiento de preparación de esteroides de la serie del estrano y del lumiestrano, cuyos núcleos A, B y C responden a la fórmula siguiente:





en la cual R y R' son iguales y significan un alcohol -
 que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o R y R' represen-
 tan juntos el resto de un ciclo carbonado o de un hetero-
 ciclo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono, n significa un
 5 número entero comprendido entre 2 y 5, pudiendo llevar -
 el núcleo D de estos compuestos un doble enlace o susti-
 tuyentes diversos, tales como grupos hidroxilo, aciloxilo
 y ceto, estando el metilo angular en 13 orientado en beta
 o en alfa, y de sus sales farmacológicamente compatibles,
 10 con exclusión, sin embargo, del 3(beta-dietilaminoetoxi)
 17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno.

Los compuestos obtenidos por el procedi-
 miento de la invención poseen propiedades farmacodinámi-
 cas útiles.- Así, se distinguen por una actividad anti-
 15 lipemica importante, a la vez que están exentos de acti-
 vidad estrógena.

Los productos que forman parte de la cla-
 se definida arriba, son compuestos nuevos, salvo en lo -
 que concierne al 3(beta-dietilaminoetoxi) 17-oxo $\Delta^{1,3,5}$
 20 (10)- estratrieno, descrito por F. BERGEL y colaborado-
 res (Biochem. J. 32, 1938, p. 2145) y dotado él también
 de propiedades similares, pero que no fueron reconocidas
 en la época.

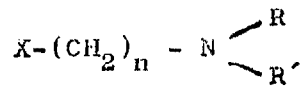
Entre los productos obtenidos por el pro-
 25 cedimiento de la invención, presentan un interés particu-
 lar los compuestos siguientes:

- el 3(beta-dimetilaminoetoxi) 17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrie-
 no,
- el 3(beta-dietilaminoetoxi) 17 alfa-hidroxi $\Delta^{1,3,5(10)}$ -
 30 estratrieno,



- el 3(beta-dietilaminoetoxi) 16-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estra-
trieno,
- el 3(beta-dietilaminoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno,
- el 3(beta-dietilaminoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)16}$ -estratetrae-
no,
- 5 - el 3(gamma-dietilaminopropoxi) 17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estra-
trieno,
- el 3(gamma-dietilaminopropoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno,
- el 3(beta N-morfolinoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno,
- 10 - el 3(beta N-piperidinoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno,
- el 3(beta N-piperidinoetoxi) 17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estra-
trieno,
- el 3(beta N-morfolinoetoxi) 17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estra-
trieno,
- 15 - el 3(beta-dietilaminoetoxi) 17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -lumies-
tratrieno.

El procedimiento de la invención consis-
te esencialmente en que se hace reaccionar sobre un este-
roide de núcleo A aromático, hidroxilado en posición 3,-
20 conservando los núcleos B, C y D los significados pre-
viamente citados, un compuesto de fórmula:



25 en la cual X representa un átomo de halógeno distinto al
fluor, y R, R' y n conservan el significado precitado, --
conduciéndose la reacción en un alcohol inferior, en ---
presencia de un alcoholato alcalino correspondiente.

Un modo ventajoso de ejecución de la in-
30 vención consiste en emplear el producto clorado como de-
rivado beta o gamma-halogenado de la amina, y en operar



en medio metanólico en presencia de metanolato sódico.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero sin limitarla.

5 Los puntos de fusión son puntos de fusión instantánea, determinados sobre el bloque de Kofler.

E J E M P L O I

Preparación del 3-(beta-dietilaminoetoxi

Δ 1,3,5(10)-estratrieno

10 Se introducen sucesivamente en un matraz redondo de 3 tubuladuras, 5 gramos de 3-hidroxi Δ 1,3,5(10)-estratrieno, 100 cm³ de benceno y 20 cm³ de metanol.-
Después de disolución, se añaden de una sola vez, 10 cm³ de una solución de metanolato de sodio en metanol con 11
15 gramos de metanolato de sodio por cada 100 cm³.- Seguidamente, se añaden gota a gota a esta solución, 3 gramos de cloruro de beta-dietilamino etilo en solución en 10cc de benceno.

20 10 minutos después del final de esta adición, aparece un abundante precipitado de cloruro sódico. Se deja reposar la mezcla de reacción a la temperatura del laboratorio durante 14 horas.- Se filtra, y después se concentra el filtrado hasta sequedad bajo vacío.- El residuo se redisuelve en 50 cm³ de cloruro de metileno.-
25 La solución clorometilénica se lava con ácido clorhídrico N, después con sosa 2 N, después con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado.- Se seca la fase cloro metilénica sobre sulfato sódico, se filtra y se lleva -- hasta sequedad bajo vacío.- Se obtienen así 6,4 gramos de
30 un aceite amarillo, es decir, un rendimiento del 95%.



Este aceite se disuelve en 70 cm³ de éter.
Se hace burbujear en esta solución una corriente de ácido clorhídrico gaseoso, hasta la obtención de un pH de 3-4, Se filtra para recoger el precipitado formado, y se lava el precipitado con éter.- Se obtienen así 6 gramos de clorhidrato de 3-(beta-dietilaminoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno, o sea un rendimiento de 78,5%.

Su punto de fusión es de $188^{\circ} \pm 1$, $\alpha_D^{20} = + 57,5^{\circ}$ (c = 0,5% en etanol).

10 Puede ser recristalizado en etanol en caliente y en frío.- Su punto de fusión permanece invariable.

El clorhidrato de 3-(beta-dietilaminoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno se presenta en forma de un compuesto sólido, incoloro, cristalizado en agujas, soluble en acetona, alcohol y cloroformo, bastante soluble en agua caliente, e insoluble en éter y benceno.

15 Análisis: $C_{24}H_{38}ONCl = 392,00$
Calculado: C% 73,53 H% 9,77 N% 3,57 Cl% 9,04
20 Encontrado: 73,3 9,8 3,5 9,1

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El producto de partida, 3-hidroxi $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno, se obtiene según el procedimiento descrito por W. H. PEARLMAN, J. Biol. Chem. 1939, 130, 43.

Para obtener la base libre, el 3-(beta-dietilaminoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno, se disuelve 1 gramo de clorhidrato de 3-(beta-dietilaminoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno en 15 cm³ de agua, se añade amoníaco hasta pH 8, y se deja en reposo durante 12 horas a la temperatura

278851



ra ambiente.- Seguidamente, se filtra y se lava con agua hasta neutralizar, para obtener, después de secar a vacío, 0,800 gramos (rendimiento del 90%) de 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10)-estratrieno puro.

5

El 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10)-estratrieno se presenta en forma de un compuesto sólido, incoloro, cristalizado en microcristales, soluble en acetona, alcohol, éter, benceno, cloroformo, pentano, aceite de oliva y ácidos diluidos acuosos, e insoluble en --
10 agua y álcalis diluidos acuosos.

Su punto de fusión, determinado sobre el bloque de Kofler, es de P.F. 25 a 30°C $\alpha_D^{20} = + 62,42$ (c = 0,5%, en etanol).

Análisis: $C_{24}H_{37}ON$: 355,54

15

Calculado: C% 81,07 H% 10,49 N% 3,94

Encontrado: 81,2 10,4 4,0

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20

El 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10)-estratrieno está dotado de propiedades farmacológicas interesantes.- Posee, especialmente, una acción antilipémica e hipocolesterolemia.

25

Puede ser utilizado para el tratamiento de la hipercolesterolemia, para la prevención de la artromatosis y de los padecimientos que de ella resultan.

El 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10) estratrieno y sus sales, son utilizados por vía bucal, transcutánea o por vía rectal.

30

Pueden presentarse en forma de soluciones inyectables, suspensiones inyectables, acondiciona-



das en ampollas, en frascos para varias tomas, en forma de comprimidos y de supositorios.

La posología útil se escalona entre 10 y 100 mg. por día para el adulto, en función de la vía de administración.- Las formas farmacéuticas tales como solutos o suspensiones inyectables, comprimidos o supositorios, se preparan según los procedimientos usuales.

10 Estudio farmacológico del 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

a) Acción hipolipemiante e hipocolesterolemiante

15 Este ensayo se efectúa sobre ratas castradas, que se han hecho fuertemente hiperlipémicas e hipercolesterolémicas por inyección intravenosa de una solución de Triton WR 1339 (M.R.) utilizada en la dosis de 500 mg/kilo.

20 El producto se administra por vía bucal en solución en aceite de oliva.- La dosis total se administra en 5 días.- El cuarto día, se inyecta la dosis de Triton WR 1339.- El sexto día, se sacrifican los animales.- Se separa la sangre y se recoge sobre anticoagulante.- Se efectúan las dosificaciones siguientes:

- lípidos sanguíneos totales,
- ensayo de Kunkel con fenol,
- cantidad de colesterol sanguíneo.

25 La Tabla siguiente resume los resultados obtenidos sobre lotes de ratas así tratados, con diferentes dosis de 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

30

279961



| Dosis | Ensayo de Kunkel | Cantidad de lípidos | Cantidad de colesterol |
|---------|------------------|---------------------|------------------------|
| 1 mg/kg | - 14 % | - 13 % | - 14 % |
| 2 mg/kg | 0 | - 15 % | - 17 % |
| 3 mg/kg | - 28 % | - 34 % | - 12 % |

10 Estos resultados están expresados en porcentaje con relación a los animales que han recibido Triton, pero que no han sido tratados con el 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

15 b) Investigación de un efecto estrógeno

Las ratas que han servido para la determinación del efecto hipolipemiante, son sometidas a la autopsia después de su sacrificio.- Se separan las trompas uterinas y se pesan.- Se constataron las variaciones siguientes con relación a los animales testigo.

| <u>Dosis</u> | <u>Peso de las trompas uterinas</u> |
|--------------|-------------------------------------|
| 1 mg/kg | - 9 % |
| 2 mg/kg | - 7 % |
| 10 mg/kg | + 13 % |
| 15 mg/kg | + 2 % |
| 30 mg/kg | + 32 % |

25 Por lo tanto se puede considerar que el 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10)-estratrieno no posee efecto estrógeno claro, más que a la dosis considera

270061



ble de 30 mg/kg .

E J E M P L O 2

Preparación del 3-(beta-dietilaminoetoxi)
5 17 alfa-hidroxi Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

Se disuelven 3 gramos de 17alfa-estradiol en 50 cm³ de cloruro de metileno, se añaden 25 cm³ de meta-
10 nol que contiene 0,6 gramos de metilato de sodio, introduciéndose, después, 2,5 gramos de cloruro de beta-die-
tilaminoetilo.- Se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 2 horas.- Se filtra, se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad y se introduce el
residuo en 70 cm³ de éter.- Se elimina por filtración -
15 con succión 1 gramo de producto de partida que no había reaccionado, se acidifica después el filtrado por adición, gota a gota, de una solución de ácido clorhídrico.- El
clorhidrato de 3(beta-dietilaminoetoxi) 17alfa-hidroxi
 Δ 1,3,5(10)-estratrieno precipita, se filtra con succión,
20 se lava con éter, se seca y se obtienen 3 gramos de un producto blanco, pulverulento, o sea un rendimiento cuantitativo si se tiene en cuenta el producto de partida recuperado.

Este compuesto no está descrito en la bi-
25 bliografía.

Para obtener la base, se disuelve el producto obtenido en unos 60 volúmenes de agua, se añade --
amoníaco hasta alcalinidad, y se extrae con cloruro de -
metileno.- Se lavan los extractos con agua, se seca y se
30 evapora hasta sequedad bajo vacío.- El residuo cristali-



za en hexano, proporcionando 2,2 gramos de un producto -
 incoloro, de P.F. 84°C, $[\alpha]_D^{20} = + 43,52$ (c=1%, en clo-
 roformo).- Es soluble en los disolventes orgánicos usua
 les, tales como alcohol, éter, acetona, benceno, cloro-
 5 formo e insoluble en agua.

Análisis: $C_{24}H_{37}O_2N = 371,54$
 Calculado: C% 77,58 H% 10,04 N% 3,77
 Encontrado: 77,4 9,9 3,7

Este compuesto no está descrito en la bi
 10 bliografía.

Este compuesto, administrado por vía bu-
 cal a la dosis de 0,2 mg. por rata, durante 5 días, deter
 mina un descenso de un 20% de la colesterolemia, y de un
 25% de la lipemia.- Para la dosis de 1 mg. por rata, --
 15 por vía subcutánea, no ha manifestado ninguna actividad_
 estrógena.

E J E M P L O 3

Preparación del 3(beta N-morfolinoetoxi)
17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno.

20 Se disuelven 3 gramos de estrona en 50 -
 cm³ de cloruro de metileno, se añaden 25 cm³ de metanol_
 que contiene 0,66 gramos de metilato sódico, y se intro-
 ducen, después, 2,3 gramos de cloruro de beta N-morfoli-
 25 noetilo.- Se deja en reposo la mezcla de reacción a la_
 temperatura ambiente, durante 24 horas, después se filtra,
 se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad, y se in-
 troduce el residuo en 70 cm³ de éter.- Se filtra de nue
 vo y se recuperan 1,7 gramos de estrona pura.- A la so-
 30 lución etérea se le añade ácido clorhídrico seco, hasta



obtener un pH ácido; precipita el clorhidrato de 3(beta-N-morfolinoetoxi) 17-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno, se filtra con succión, se lava con éter, y se obtienen 1,8 gramos de un producto blanco pulverulento.

5 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Para obtener la base libre, se disuelve el producto obtenido en 85 volúmenes de agua, y se añade amoníaco hasta obtención de un pH alcalino.- Cristaliza la base libre, se filtra con succión, se lava con agua, se seca, y se obtienen 1,1 gramos de un producto blanco, de P.F. 114°C, $[\alpha]_D^{20} = +114,50$ (c = 1%, en cloroformo). Es soluble en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo, e insoluble en agua

15 Análisis: $C_{24}H_{33}O_3N = 383,5$
 Calculado: C% 75,16 H% 8,67 N% 3,65
 Encontrado: 75,4 8,6 3,7

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

20 De manera análoga, por el procedimiento del cual se acaba de describir con detalle la puesta en práctica, se puede preparar cualquier otro producto de la clase de compuestos objeto de la presente invención.

E J E M P L O 4

25

Preparación del 3-(betaN-piperidinoetoxi)
 Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

A partir de 3 gramos de 3-hidroxi Δ 1,3,5(10)-estratrieno y de 1,2 gramos de cloruro de betaN-piperidinoetilo, se obtiene, con un rendimiento del 76,5%, el

30

279961



clorhidrato de 3-(betaN-piperidinoetoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno puro, de P.F. $215^{\circ} \pm 2^{\circ}C$.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

5 La base libre, obtenida con un rendimiento del 80% con realación al clorhidrato, funde a $106 \pm 2^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{20} = + 61^{\circ}$ (c = 1%, en cloroformo).- Se presenta en forma de prismas incoloros.- Es soluble en etanol, éter, acetona, benceno, cloroformo y aceite de oliva; es insoluble en agua.

Análisis: $C_{25}H_{37}ON$

| | | | |
|-------------|----------|----------|---------|
| Calculado: | C% 81,69 | H% 10,15 | N% 3,81 |
| Encontrado: | 81,8 | 9,9 | 4,1 |

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Este compuesto posee una actividad anti-lipémica clara, y está desprovisto de efecto estrógeno a la dosis de 2 mg. por rata, por vía bucal.

E J E M P L O 5

Preparación del 3-(gamma-dietilaminopropoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno

A partir de 4 gramos de 3-hidroxi $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno y de 4,7 gramos de cloruro de gamma-dietilaminopropilo, se obtiene, con un rendimiento del 95%, el clorhidrato de 3-(gamma-dietilaminopropoxi) $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno, producto muy higroscópico.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Se disuelven 6 gramos de clorhidrato en

279961



30 cm³ de agua.- Se trata la solución obtenida con 0,2_
gramos de carbón activo, se filtra en caliente, y se aña
de a la solución enfriada a la temperatura ambiente, amo
níaco concentrado hasta pH 8-9.- Se extrae con éter, se
5 lava la fase orgánica con agua hasta neutralidad, se se-
ca, se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad.- Se
disuelve el aceite formado en unos 8 cm³ de metanol ca-
liente, se enfría la solución a la temperatura ambiente,
y se añade ácido nítrico al 50% hasta pH 1-2.- Se hiela
10 durante 1 hora, se filtra con succión, se lavan los cris-
tales formados con 1 cc de metanol helado, después con éter,
y se seca a vacío.

Se obtiene, con un rendimiento del 60% -
el nitrato de 3-(gamma-dietilaminopropoxi) Δ 1,3,5(10)_-
15 estratrieno puro, de P.F. 178 \pm 1 $^{\circ}$ C. $\alpha_D^{20} = + 4,92$ (c =
1%, en etanol).

Este compuesto forma cristales en hojue-
las.- Es soluble en agua, etanol, acetona, y cloroformo;
es insoluble en éter y en benceno.

20 Análisis: $C_{25}H_{40}N_2O_4 = 432,59$

| | | | |
|-------------|----------|---------|---------|
| Calculado: | C% 69,41 | H% 9,32 | N% 6,48 |
| Encontrado: | 69,6 | 9,0 | 6,6 |

Este compuesto no está descrito en la bi-
bliografía.

25 La base libre obtenida en el curso de la
preparación del nitrato de 3-(gamma-dietilaminopropoxi)-
 Δ 1,3,5(10)-estratrieno, no ha sido aislada más que en-
estado de aceite.

Este compuesto no está descrito en la bi-
30 bliografía.

279961



Este compuesto posee una actividad anti-lipémica clara y está desprovisto de efecto estrógeno para la dosis de 2 mg. por rata, por vía bucal.

E J E M P L O 6

Preparación del 3-(betaN-morfolinoetoxi)

Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

A partir de 2 gramos de 3-hidroxi Δ 1,3,5(10)-estratrieno y de 2,3 gramos de cloruro de betaN-morfolinoetilo, se obtiene, con un rendimiento del 100%, el clorhidrato de 3-(betaN-morfolinoetoxi) Δ 1,3,5(10)-estratrieno, producto muy higroscópico.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía,

La base libre, obtenida con un rendimiento del 94% con relación al clorhidrato, funde a $98 \pm 2^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = + 61^\circ$ (c = 1%, en cloroformo).- Se presenta en forma de prismas incoloros.- Es soluble en etanol, aceite de oliva, éter, acetona, benceno y cloroformo; es soluble en agua.

| | | | | | | |
|-------------|--|-------|--------|------|----|------|
| Análisis: | $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}$ | = | 369,53 | | | |
| Calculado: | C% | 78,00 | H% | 9,54 | N% | 3,79 |
| Encontrado: | | 78,1 | | 9,3 | | 4,0 |

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Este compuesto posee una actividad anti-lipémica clara y está desprovisto de actividad estrógena a la dosis de 2 mg. por rata, por vía bucal.

279961



E J E M P L O 7

Preparación del 3-(beta-dietilaminoetoxi)
 Δ 1,3,5(10),16-estratetraeno

5 A partir de 3 gramos de 3-hidroxi Δ 1,3,5(10),16-estratetraeno y de 3,2 gramos de cloruro de beta-dietilaminoetilo, se obtiene el clorhidrato de 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10),16-estratetraeno, producto blanco, pulverulento y muy higroscópico.

10 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

El clorhidrato de 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10),16-estratetraeno es empleado directamente para la preparación de la base libre, que se obtiene pura con un rendimiento de 23% con relación al 3-(beta-dietilaminoetoxi) Δ 1,3,5(10),16-estratetraeno. P.F. = $28^{\circ} \pm 2^{\circ}C$; $n_D^{20} = + 85^{\circ}$ (c = 1%, en cloroformo).- La base libre se presenta en forma de prismas incoloros.- Es soluble en acetona, benceno, cloroformo, aceite de oliva, hexano y éter; es insoluble en agua.

| | | | | | | |
|-------------|------------------|-------|--------|------|----|------|
| Análisis: | $C_{24}H_{35}ON$ | = | 353,53 | | | |
| Calculado: | C% | 81,53 | H% | 9,98 | N% | 3,96 |
| Encontrado: | | 81,6 | | 9,9 | | 4,0 |

25 Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Este compuesto, administrado por vía bucal a la dosis de 0,1 mg. por rata, durante 22 días, a ratas que presentan una hipercolesterolemia artificial por inyección de Triton WR 1339, determina una disminu-

279961



ción de un 24% en el índice de colesterol, y de un 18% -
de la lipemia.- A la dosis de 1 mg. por rata, por vía -
subcutánea, está desprovisto de efecto estrógeno.

5

E J E M P L O 3

Preparación del 3-(beta-dietilaminoetoxi)

16-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno

10

A partir de 3 gramos de 3-hidroxi 16-oxo
 Δ 1,3,5(10)-estratrieno y de 2,2 gramos de cloruro de
beta-dietilamino etilo, se obtiene, con un rendimiento -
de 66,5%, el clorhidrato de 3-(beta-dietilaminoetoxi) --
16-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno, producto blanco, pulveru
lento, de P. F. = 212 \pm 5°C.

15

Este compuesto no está descrito en la bi
bliografía.

20

La base libre, obtenida con un rendimien
to del 49% con relación al 3-hidroxi 16-oxo Δ 1,3,5(10)-
-estratrieno, funde a 100 \pm 1°C. $[\alpha]_D^{20} = -71,2^\circ$ (c = 1%,
en cloroformo).- Se presenta en forma de prismas incolo
ros.- Es soluble en acetona, benceno, cloroformo, aceite
de oliva, y éter; es insoluble en agua.

25

| | | | |
|-------------|--------------------|---------|---------|
| Análisis: | $C_{24}H_{35}O_2N$ | | |
| Calculado: | C% 78,00 | H% 9,55 | N% 3,79 |
| Encontrado: | 78,0 | 9,3 | 3,9 |

Este compuesto no está descrito en la bi
bliografía.

30

Este compuesto administrado por vía bucal,
a la dosis de 0,1 mg. por rata, durante 22 días, a ratas
que han sido hechas artificialmente hipercolesterolémicas

279961



por inyección de Triton WR 1339, determina una disminu-
ción de un 12% del índice de colesterol.- A la dosis de
1 mg. por rata, por vía subcutánea, está desprovisto de -
efecto estrógeno.

5

E J E M P L O 9

Preparación del 3-(gamma-dietilaminopropoxi)
17-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

10

A partir de 5 gramos de 3-hidroxi 17-oxo
Δ 1,3,5(10)-estratrieno y de 7 gramos de clorhidrato de
cloruro de gamma-dietilaminopropilo, se obtiene, con un
rendimiento del 65%, el clorhidrato de 3-(gamma-dietil-
aminopropoxi) 17-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno, producto -
blanco, pulverulento, de P. F. = 120°C.

15

Este compuesto no está descrito en la bi
bliografía.

20

La base libre, obtenida con un rendimien-
to de 35% con relación al 3-hidroxi 17-oxo Δ 1,3,5(10)-
estratrieno, funde a 76°C; $[\alpha]_D^{20} = +120^{\circ}$ (c = 1%, en
cloroformo).- Se presenta en forma de agujas incoloras.-
Es soluble en acetona, benceno, cloroformo, aceite de --
oliva, y éter, y es insoluble en agua.

25

| | | | |
|-------------|--------------------|---------|---------|
| Análisis: | $C_{25}H_{37}O_2N$ | = | 383,55 |
| Calculado: | C% 78,28 | H% 9,72 | N% 3,65 |
| Encontrado: | 78,3 | 9,7 | 3,9 |

Este compuesto no está descrito en la bi
bliografía.

279961



E J E M P L O 10

Preparación del 3-(betaN-piperidinoetoxi)
17-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

5

A partir de 5 gramos de 3-hidroxi 17-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno y de 4,1 gramos de cloruro de betaN-piperidinoetilo, se obtiene, con un rendimiento del 90%, el clorhidrato de 3-(betaN-piperidinoetoxi) 17-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno, producto blanco y pulverulento, de P. F. = 210-215°C.

10

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

La base libre se obtiene con un rendimiento del 71% con relación al clorhidrato. P. F. = 118 \pm 1°C
 $\alpha_D^{20} = +118^\circ$ (c = 1%, en cloroformo).

15

Se presenta en forma de agujas incoloras. Es soluble en acetona, benceno, cloroformo, aceite de oliva, y éter; y es insoluble en agua.

20

Análisis: $C_{25}H_{35}O_2N = 381,54$

Calculado: C% 78,68 H% 9,25 N% 3,67

Encontrado: 78,9 9,2 3,5

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

25

E J E M P L O 11

Preparación del 3-(beta-dietilaminoetoxi)
17-oxo Δ 1,3,5(10)-lumi-estratrieno.

30

A partir de 1 gramo de lumi-estrona y de 1 gramo de cloruro de beta-dietilaminoetilo, se obtiene

279961



10

el clorhidrato de 3-(beta-dietilaminoetoxi) 17-oxo Δ 1,3,5(10)-lumi-estratrieno en solución acuosa, que se utiliza directamente para la preparación de la base libre.- No está descrito en la bibliografía.

5

La base libre, obtenida con un rendimiento del 36,6% con relación a la lumi-estronea, funde a $82 \pm 2^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -270^{\circ}$ (c = 0,84%, en cloroformo).- Se presenta en forma de agujas incoloras.- Es soluble en acetona, benceno, cloroformo, aceite de oliva y éter; es insoluble en agua.

10

Análisis: $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N} = 369,53$
 Calculado: C% 78,00 H% 9,55 N% 3,79
 Encontrado: 77,9 9,6 3,9

15

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Este compuesto administrado durante 23 días por vía bucal, a la dosis de 0,1 mg. por rata, a ratas que se han hecho artificialmente hipercolesterolémicas por inyección de Triton WR 1339, rebaja el índice de colesterol en un 15% y de lipemia en un 10%.- A la dosis de 1 mg. por vía subcutánea, está desprovisto de efecto estrógeno.

20

E J E M P L O 12

25

Preparación del 3-(beta-dimetilaminoetoxi) 17-oxo Δ 1,3,5(10)-estratrieno.

30

A partir de 5 gramos de estronea y de 4 gramos de clorhidrato del cloruro de beta-dimetilaminoetilo, se obtiene, con un rendimiento del 21%, el clorhi

279961



drato de 3-(beta-dimetilaminoetoxi) 17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -
 -estratrieno, producto blanco, cristalizado, de P. F. =
 220 \pm 2 $^{\circ}$ C.

5 Este compuesto no está descrito en la bi
 bliografía.

La base libre, obtenida con un rendimien
 to del 18% con relación a la estrona, funde a 112 \pm 1 $^{\circ}$ C.
 / α / $\frac{20}{D} = + 133,3^{\circ}$ (c = 1%, en cloroformo).- Se presen
 ta en forma de agujas incoloras.- Es soluble en acetona,
 10 benceno, cloroformo, aceite de oliva y éter; es insolu-
 ble en agua.

Análisis: $C_{22}H_{31}O_2N = 341,48$
 Calculado: C% 77,37 H% 9,15 N% 4,10
 15 Encontrado: 77,4 8,9 3,9

Este compuesto no está descrito en la bi
 bliografía.

La presente solicitud, que corresponde a
 la presentada en Francia, el 11 de Agosto de 1961, con -
 20 el número PV.870.686, se acoge a los beneficios del artí
 culo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

--- N O T A ---

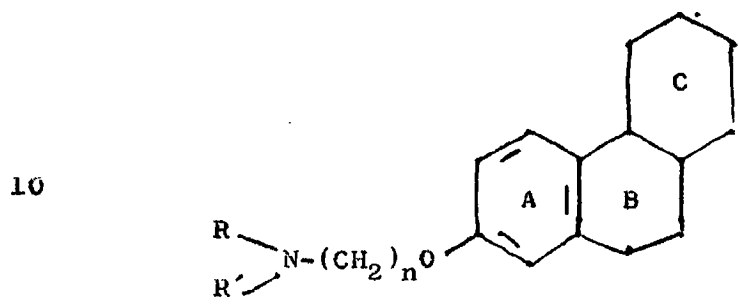
30 Los puntos de invención propia y nueva que se pre
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente

279961



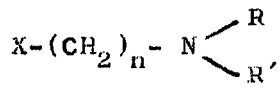
de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de preparación de esteroides de la serie del estrano y del lumiestrano, cuyos núcleos A, B y C responden a la fórmula siguiente:



en la cual R y R' son iguales y representan un alcohol que tiene 1 a 6 átomos de carbono, o R y R' representan juntos el resto de un ciclo carbonado o de un heterociclo que tiene 4 ó 5 átomos de carbono, n representa un número entero comprendido entre 2 y 5, pudiendo llevar el núcleo D de estos compuestos un doble enlace o sustituyentes diversos, tales como grupos hidroxilo, aciloxilo y ceto, estando orientado en beta o en alfa el metilo angular en 13, y de sus sales farmacológicamente compatibles, con la exclusión del 3-(beta-dietil-aminoetoxi) -- 17-oxo $\Delta^{1,3,5(10)}$ -estratrieno, caracterizado por que sobre un esteroide de núcleo A aromático, hidroxilado en posición 3, teniendo los núcleos B, C y D los significados indicados arriba, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

279961



30 en la cual X representa un átomo de halógeno distinto de



fluor, y R, R' y n conservan el significado precitado, -
llevándose a cabo la reacción en un alcohol inferior y en
presencia de un alcoholato alcalino correspondiente.

5 2.- Un procedimiento según el punto 1, -
caracterizado por que el derivado beta o gamma-halogenado
de la amina, es el derivado clorado, llevándose a cabo
la reacción en medio metanólico en presencia de metanolato
sódico.

10 3.- Procedimiento de preparación de esteroides de la serie del estrano y del lumiestrano.

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

Esta Memoria consta de veintidós hojas -
escritas a máquina por una sólo cara.

15

Madrid, 10 ASES 1962

P. A.
Alberto de Elzaburu
Por Fianza
[Handwritten signature]

20

279961