

434961

Int. Cl.:	C07J

MEMORIA DESCRIPTIVA

\*\*\*\*\*

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de -  
Invención que, por veinte años, se solicita para todo el -  
territorio nacional, a favor de la firma SOCIETE THERAMEX,  
de nacionalidad francesa, residente en PARIS (Francia), 11  
bld Lannes, con prioridad de la Patente inglesa núm. 08712  
de fecha 26 de Febrero de 1.974, - - - - -

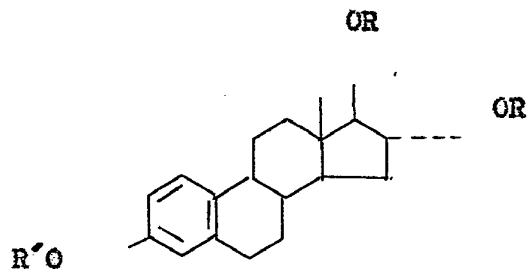
p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NI-  
COTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE Y -  
ESTROGENA MODULADAS"

\*\*\*\*\*

La presente invención concierne, a título de productos  
industriales nuevos, a una nueva clase de derivados del es-  
trotiol, definida por la fórmula general.

**POOR  
QUALITY**



5 en la que R está elegido entre el radical nicotínico y su N-óxido, y R' es un resto de ácido orgánico alifático, -  
conteniendo 3 a 7 átomos de carbono, un resto de ácido ar-  
mático, alicíclico y eterocíclico, o un resto de alcohol,  
10 metílico, etílico, propílico, alílico, metálico o ciclo-  
pentílico, así como, en el caso de un resto nicotínico, su  
N-óxido.

15 A título de ejemplos no limitativos de compuestos com-  
prendidos en el marco de la invención, se enumeran once -  
en la Tabla I subsiguiente, identificándolos por su punto  
de fusión.

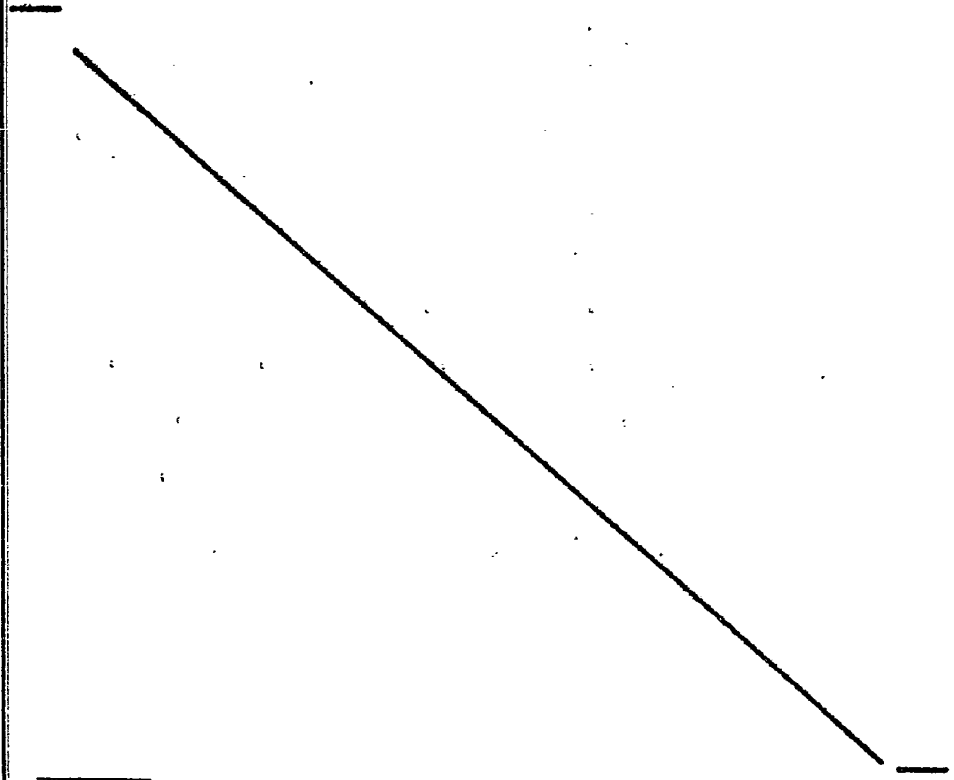
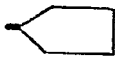


TABLA I

Compues- to nº	Código	R'	R	Punto de fu- sión
1	1B 032	-CH <sub>3</sub>	nicotinoiloxi	852 - 902
2	1B 080		nicotinoiloxi N-oxide	1522
3	1B 113	-CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	nicotinoiloxi	722
4	1B 101		nicotinoiloxi N-oxide	1252
5	1B 062		nicotinoiloxi	1352 - 1402
6	1B 104		nicotinoiloxi N-oxide	2512
7	1B 031	-CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CO	nicotinoiloxi	802
8	1B 356		nicotinoiloxi N-oxide	1322
9	1B 029	nicotinoilo- xi	nicotinoiloxi	1102 - 1152
10	1B 056	nicotinoilo- xi N-oxide	nicotinoiloxi N-oxide	2522
11	1B 317	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N $\begin{matrix} \nearrow O_2H_5 \\ \searrow O_2H_5 \end{matrix}$	nicotinoiloxi	-

La invención comprende igualmente un procedimiento pa-  
 ra la obtención de los compuestos a partir del estriol, -  
 procedimiento que consiste, en el caso de que la sustitui-  
 ción en posición C<sub>(3)</sub> sea una esterificación, en proceder  
 en primer término a esta esterificación, después a la sus-  
 titución de los hidroxilos restantes en posiciones 16 a -  
 17, por acilación mediante el cloruro nicótico o el N-óxi-  
 do del cloruro nicótico y, en el caso de que la sustitui-  
 ción en posición C<sub>(3)</sub> es una esterificación, en proceder  
 directamente a la sustitución de los hidroxilos en posi-  
 ción C<sub>(3)</sub>, 16 y 17, después, eventualmente, a hidrolizar  
 selectivamente la función éster en C<sub>(3)</sub>, y a proceder a -

45 una nueva acilación en C<sub>(3)</sub> por un resto acilo diferente.

Según una variante, los N-óxidos pueden igualmente ser obtenidos por oxidación de las aminas correspondientes por un per-ácido, tal como el ácido p-nitroperbenzoico.

50 A título de ejemplos de ilustración de diversos modos de puesta en práctica de este procedimiento, se dan a continuación los procesos de obtención de cinco elegidos entre ellos.

EJEMPLO NUM. 1:

55 Preparación del 3, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -trinicotinoiloxi, 1,3,5 (10)-estratrieno o "IB 029"

Disolver en un matraz de 100 cc, al abrigo de la luz y de la humedad, 5,76 (0,02 mol) de estriol en 60 cc de piridina anhidro. Añadir 9,87 g (0,07 mol) de cloruro nicótico y agitar a 60 °C durante 6 horas. Después de enfriamiento, 60 echar el medio reaccional en un litro de agua helada y agitar 15 minutos.

Secar el precipitado y lavarlo con agua hasta neutralización.

Rendimiento : 95%.

65 El precipitado puede ser igualmente extraído por medio del cloroformo o del éter.

EJEMPLO NUM. 2

70 Preparación del 3, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -trinicotinoiloxi, 1,3,5 (10)-estratrieno tri-N-óxido o "IB 056".

Disolver en un matraz de 100 cc, al abrigo de la humedad y de la luz, 5,76 g (0,02 mol) de estriol en 60 cc de piridina anhidro. Añadir 10 g de cloruro nicótico N-óxido y agitar 20 horas a temperatura ambiente. Precipitar en un litro de agua fría y agitar 30 minutos.

75 Extraer por medio del cloroformo, secar la solución sobre sulfato de sodio y destilar el solvente orgánico bajo presión reducida.

El producto bruto obtenido es purificado por cromatografía sobre gel de sílice realizando la elución mediante el cloroformo y luego por el cloroformo conteniendo cantidades crecientes de metanol.

EJEMPLO NUM. 3.

Preparación del 3-propioniloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1, 3, 5 (10)-estratrieno o "IB 031".

85 El 16, 17-dinicotinoiloxi estriol es preparado primeramente por hidrólisis parcial del derivado 3, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -trinicotinoiloxi o IB 029. Se disuelven 4 g de 16, 17-dinicotinoiloxi estriol en 40 cc de piridina anhidro, al abrigo de la humedad y de la luz. Seguidamente y a la temperatura ambiente, se añaden 2 cc de cloruro de propionilo. Se agita durante 24 horas y, seguidamente, se diluye con un litro de agua fría. El precipitado es secado y lavado hasta neutralización con agua destilada. Es secado bajo vacío y en presencia de anhídrido fosfórico.

95 EJEMPLO NUM. 4:

Preparación del 3-metoxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1, 3, 5 (10)-estratrieno di-N-óxido o "IB 356".

100 A 1 g de 3-propioniloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1, 3, 5 (10)-estratrieno (o IB 031) en solución en 15 cc de cloroformo a 20°, se añaden 1,6 g de ácido paranitroperbenzico en solución en 150 cc de cloroformo. Después de agitación durante 48 horas a temperatura ordinaria, el medio reaccional es cromatografiado sobre columna de sílice utilizando la mezcla cloroformo-metanol (90-10) para la elu-

105

ción.

El N-óxido obtenido (rendimiento 60 %) cristaliza en el éter. Punto de fusión : 132 °C (Kofler).

EJEMPLO NUM. 5:

110

Preparación del 3-metoxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotiniloxi, 1, 3, 5 (10)-estratrieno di-N-óxido o "IB 080".

115

En un matraz de 100 cc, al abrigo de la luz y de la humedad, se disuelven 4 g de 3-metoxi estriol en 60 cc de piridina anhidro. Se añade seguidamente a la solución enfriada hacia 20 g de cloruro nicótico N-óxido. El medio es mantenido durante una noche a temperatura ordinaria bajo agitación. El medio reaccional es diluido por adición de un litro de agua helada y extraído por medio del cloroformo. El producto bruto obtenido es purificado sobre gel de sílice por elución con cloroformo, y después con cloroformo conteniendo cantidades crecientes de metanol.

120

En razón de sus nuevas propiedades con respecto a las de los cuerpos de los que se derivan (el estriol y el ácido nicotínico), la invención concierne también a la aplicación de los nuevos compuestos en terapéutica humana, esencialmente como hipolipidemiantes.

125

Los efectos hipolipidemiantes del estriol no se manifiestan de manera significativa más que por posologías que provocan inevitablemente respuestas hormonales, a menudo indeseables.

130

La actividad hipolipidemiante del ácido nicotínico no se ejerce, por su parte, más que en dosis del orden de un gramo por día, a las que los molestos efectos paralelos son bastante frecuentes.

La sustitución de por lo menos dos restos nicotínicos,

135 a las funciones alcohol 16 $\alpha$  y 17 $\beta$  del estriol, según la  
invención, tiene por consecuencia la multiplicación por un  
factor variante entre 100 y 1.000 de las propiedades hipo-  
lipidemiante del ácido nicotínico con una reducción con-  
comitante de las actividades hormonales del estrógeno ori-  
140 ginal. Los compuestos de la serie reivindicada conservan,  
en efecto, las propiedades lipodiáticas del ácido nicotí-  
nico pero, para los más activos de entre ellos, en dosis  
del orden del microgramo por kilo de peso corporal, tanto  
en el animal de laboratorio como en la persona, mantenién-  
145 dose siempre los efectos hipolipidemiante propios del es-  
triol, que son cualitativamente diferentes que los del áci-  
co nicotínico.

Todo esto constituye un conjunto de hechos sorprenden-  
tes e inesperados.

150 De esta manera, los nuevos compuestos según la inven-  
ción son muy activos en el tratamiento de las hiperlipide-  
mias y de la arteriosclerosis humanas para unas patologías  
en las que los efectos indeseables de los dos cuerpos de  
origen no se pueden manifestar.

155 Por lo demás, la invención se asienta sobre el descu-  
brimiento de la facultad de revelar o de incrementar las  
propiedades hipolipidemiante por vía oral, reduciendo  
siempre las actividades estrógenas que hubieran podido sub-  
sistir después de la esterificación, gracias a la N-oxida-  
160 ción de los dos (o tres) restos nicotínicos de los compues-  
tos según la invención.

Se produce así un alargamiento suplementario del margen  
terapéutico de estos compuestos, en beneficio siempre de  
la actividad hipolipidemiante.

165 La naturaleza de la sustitución a nivel de la función  
fenólica (O<sub>3</sub>), tal como se ha definido anteriormente y que  
no es original en sí, permite finalmente modular la inten-  
sidad de los efectos estrógenos de los ésteres nicotínicos  
según la invención, lo que es útil por correspondiente a  
170 diferentes tipos de enfermos hiperlipidémicos. Así, la na-  
turaleza de esta sustitución puede:

- a) - no influenciar la actividad estrógena, que resta  
así análoga a la del estriol : es el caso del 3-metil-  
léter (IB 032) y del 3-aliléter (IB 113);
- 175 b) - el aumentar para las vías de administración dife-  
rentes y especies diferentes : es el caso del ciclo-  
pentiléter (IB 062) y del tri-éster nicotínico (IB  
029);
- c) - el aumentar considerablemente, pero sólomente por  
180 vía inyectable: es el caso del éster propiónico (IB  
031).

Los resultados cuantitativos resumidos en la Tabla II  
siguiente, provienen de muy numerosas experimentaciones a  
las que han sido sometidos el estriol y los compuestos rei-  
vindicados según la invención, que han sido enumerados en  
185 la Tabla I.

El efecto estrógeno (cornificación de la mucosa vaginal)  
ha sido evaluado después de la administración única del  
producto a comprobar (per os o s.c.) sobre la rata ovariec-  
tomizada con 100 g de peso (EMMENS, C.W. "Estrogens" in R.  
190 DORFMAN "Methods in Hormone Research 2nd vol. part A. 2nd  
chapter, 1.969, Academic Press).

Los efectos hipolipidémiantes han sido evaluados por  
vía subcutánea sobre la hiperlipemia inducida por una in-

195 ycción i.v. de Triton (WR 1339) en la rata macho (GARATTI  
NI S. et alia in "Drugs Affecting Lipid Metabolism",  
p.144, Elsevier Publ. Co 1961).

200 Todas las cifras de las tres primeras columnas represen  
tan los porcentajes del efecto producido por vía s.c. por  
el standard (estrone).

205 Las cifras de la última columna expresan la relación en  
tre la actividad hipolipidemiante y la actividad estrógena  
de cada compuesto; los dos valores indicados corresponden  
a los parámetros lipídicos teniendo la menos bien ("míni-  
mo"), y la mejor ("máximo") respuestas a los productos com  
probados.

210 Este modo de expresión permite prever el interés prác-  
tico real de un derivado estrógeno: este interés es propor-  
cional a la variación que separa los efectos hipolipidemia-  
tes (++) y las actividades hormonales (- -). Entre los es-  
trógenos más corrientemente utilizados en terapéutica, es  
el estriol el que posee la más fuerte disociación (COOK -  
D.L. et alia Arch Int. Pharm. 1.962, 135 : 91-104). Así -  
pués, los compuestos reivindicados por la presente inven-  
215 ción mejoran de manera significativa los resultados del es-  
triol a este respecto. Así, por ejemplo, para un efecto li-  
pidiático análogo, la actividad estrógena del compuesto -  
IB 080 es, según los receptores, de 10 a 100 veces inferior  
a la del estriol (ver Tabla II).

220



TABLA II

N-oxido	porcentaje de la actividad cornificante del estrone vía subcutánea (= 100).		Porcentaje de las actividades hipolipidemiante del estrone, vía subcutánea (= 100)		Relación entre las actividades hipolipidemiante y estrógenas S.C. de cada uno de los cuerpos.	
	s.c.	per os	máximo	mínimo	máximo	mínimo
IB 032 IB 080	5,6 3,5	12 3,5	62 1300	1 800	12 380	0,02 240
IB 113 IB 101	13,2 6,2	6,2 7,1	100 1600	0,5 5	80 240	0,4 0,8
IB 062 IB 104	19;22 13,5	9;22 33	600 400	14 22	30 280	0,7 1,6
IB 029 IB 056	22;25 7	6 6	580 1700	10 100	28 260	0,48 14
IB 051 IB 356	65;38;40 4	12;2,3 8	180	10	13,8	0,2
IB 317	0,07	<0,05	~40	0		
ESTRIOL	8	9	350	10	14,5	1,4

250

245

Las actividades hipolipidemiante de los compuestos reivindicados difieren considerablemente del doble punto de vista cuantitativo y cualitativo de las de los estrógenos clásicos; sobre la hiperlipidemia inducida sobre la ratamacho por el Triton, el estrone, el estradiol y la Premarina son activos a una dosis del orden de 75 kg/día, mientras que los compuestos reivindicados (por ejemplo, el IB 080) actúan a menos de 3 mg/kg/día (se recuerda que en la misma metodología, la dosis eficaz de clofibrato es del orden de 300 mg/kg/día, por lo tanto 100.000 veces superior).

Otro método experimental responde sobre las variaciones de los lípidos plasmáticos en la ratamacho, normal, tra-

250 tada diariamente (por vía oral o s.c.). Durante varias se-  
manas se sacrifica un determinado número de animales de ca-  
da lote y se dosifican en el plasma los lípidos totales, -  
el colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos (UCHI-  
DA K. et alia Endocrinol. Jap 1.959.16 : 211; THEVENOT R.  
255 et HAZARD M.C. C.R. soc biol (Paris) 1.973 167 : 509).

Como se puede ver a continuación (Tablas IIIA y IIIB),  
la actividad del compuesto IB O80, así como la del estriol  
resulta significativa a partir de la dosis de 0,6 mg/kg/día  
contra más de 75 mg/kg/día para el estrone y el estradiol;  
260 además, contrariamente a lo que se produce con estos dos -  
últimos cuerpos, no existe atenuación ni inversión de los  
efectos con la prosecución de las administraciones de IB -  
O80 o de estriol.

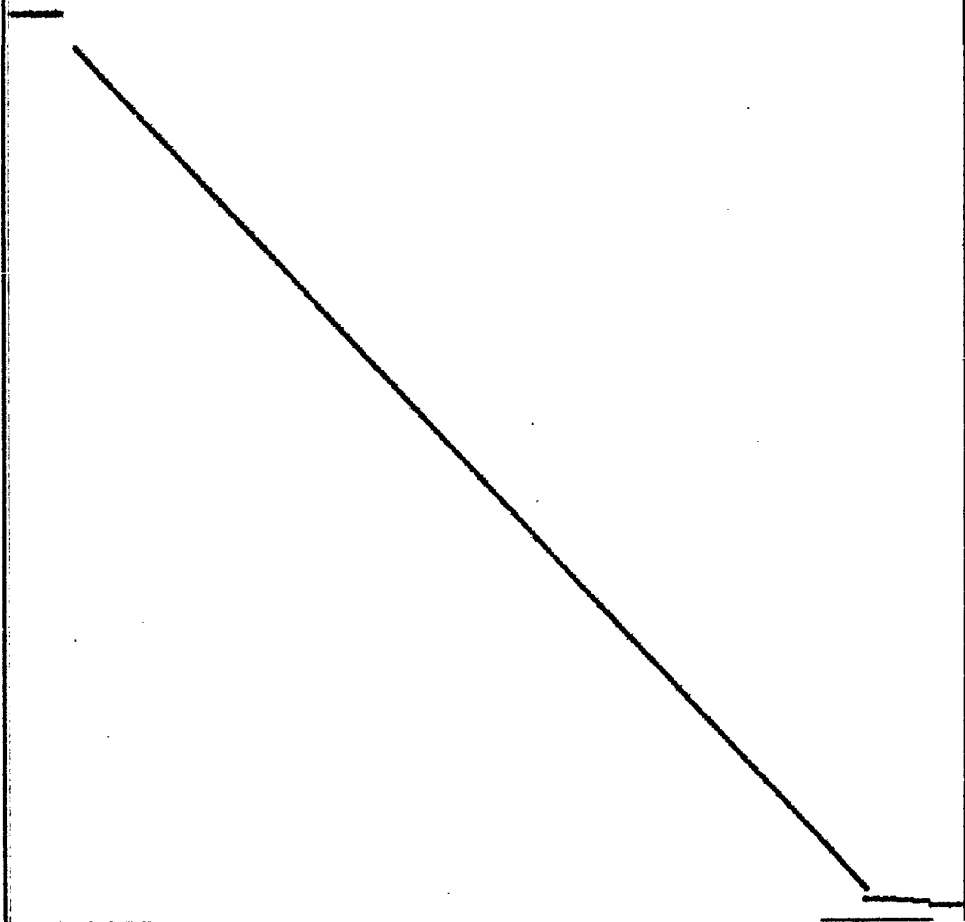


TABLA III A

Primera expe

265

Principia	LIPIDOS			TRIGLICERIDOS			COLESTERINOL			PHOSPHOLIPIDES			
	VIII <sup>a</sup>	XV <sup>a</sup>	XXII	VIII <sup>a</sup>	XV <sup>a</sup>	XXII <sup>a</sup>	VIII <sup>a</sup>	XV <sup>a</sup>	XXII <sup>a</sup>	VIII <sup>a</sup>	XV <sup>a</sup>	XXII <sup>a</sup>	
Tiempo del sa- crificio (día)													
Testigos excip. (mg/ml)	3,91	3,22	3,56	1,19	0,75	0,71	1,25	1,145	1,04	2,20	1,925	1,52	
E <sub>3</sub> (mg/kg/d)	-9% <sup>(a)</sup> -24% <sup>(b)</sup> -38%	-21% <sup>(c)</sup> -28%	-29% <sup>(d)</sup> -28% <sup>(e)</sup> -39%	-60% <sup>(f)</sup> -66,5%	-17% <sup>(g)</sup> -41,5% <sup>(h)</sup> -57,5%	-64% <sup>(i)</sup> -30% -55%	-21% <sup>(j)</sup> -39%	-24% <sup>(k)</sup> -36% <sup>(l)</sup> -37%	-10% <sup>(m)</sup> -21% <sup>(n)</sup> -34%	-27% <sup>(o)</sup> -26% <sup>(p)</sup> -35,5%	-10% <sup>(q)</sup> -22% <sup>(r)</sup> -19%		
E <sub>2</sub> (mg/kg/d)	-17% <sup>(s)</sup> -14,5%	+8% <sup>(t)</sup> +11%	-1,4% <sup>(u)</sup> -6%	-70,5% <sup>(v)</sup> -65,5%	+64% <sup>(w)</sup> +16%	-35% <sup>(x)</sup> -10%	-5% <sup>(y)</sup> -17,5%	+8,5% <sup>(z)</sup> -17%	+34% <sup>(aa)</sup> +17%	+19,5% <sup>(ab)</sup> +11,5%	+38% <sup>(ac)</sup> +12%		
E <sub>1</sub> (mg/kg/d)	-6,5% <sup>(ad)</sup> -2,5%	+2,5% <sup>(ae)</sup> +12,5%	-15% <sup>(af)</sup> +14,5%	-59% <sup>(ag)</sup> -68,5%	-8% <sup>(ah)</sup> +4%	+15,5% <sup>(ai)</sup> -4,5%	-3% <sup>(aj)</sup> +3%	+26% <sup>(ak)</sup> +10,5%	-13,5% <sup>(al)</sup> -4%	-3,5% <sup>(am)</sup> -12%	-6% <sup>(an)</sup> +12%		

270

TABLA III B

Segunda experiencia

275

Testigos excip. (mg/ml)	4,72	4,16	0,88	0,635	1,46	2,34	2,04	
E <sub>3</sub> (mg/kg/d)	-5% <sup>(a)</sup> -12% <sup>(b)</sup> -24%	-22% <sup>(c)</sup> -21% <sup>(d)</sup> -22%	-68% <sup>(e)</sup> -62,5% <sup>(f)</sup> -59%	-39,5% <sup>(g)</sup> -51% <sup>(h)</sup> -60%	-7,5% <sup>(i)</sup> -13% <sup>(j)</sup> -21%	-6% <sup>(k)</sup> -14% <sup>(l)</sup> -17%	-23% <sup>(m)</sup> -26% <sup>(n)</sup> -42%	
IB 080 expresado en F <sub>2</sub> (mg/ kg/d)	-15,5% <sup>(o)</sup> -23% <sup>(p)</sup> -33%	-11% <sup>(q)</sup> -20% <sup>(r)</sup> -24%	-60% <sup>(s)</sup> -61% <sup>(t)</sup> -74%	-42% <sup>(u)</sup> -61% <sup>(v)</sup> -57,5%	-7,7% <sup>(w)</sup> -11% <sup>(x)</sup> -25,8% <sup>(y)</sup>	-2% <sup>(z)</sup> -11% <sup>(aa)</sup> -23%	-36% <sup>(ab)</sup> -45% <sup>(ac)</sup> -45%	

280

TABLA III A

265

Primera expe

riencia		LIPIDOS			TRIGLYCERIDOS			COLEST	
Tiempo del sa- crificio (día)		VIII <sup>o</sup>	XV <sup>o</sup>	XXII	VIII <sup>o</sup>	XV <sup>o</sup>	XXII <sup>o</sup>	VIII <sup>o</sup>	X <sup>o</sup>
Testigos excip. (mg/ml)		3,91	3,22	3,56	1,19	0,75	0,71	1,25	1
E <sub>3</sub> (mg/kg/j)	3	-	-9%	-29%	-	-17%	-64%	-	-
	15	-24%	-21%	-28%	-60%	-41,5%	-30%	-21%	-
	75	-38%	-28%	-39%	-66,5%	-57,5%	-35%	-39%	-
E <sub>2</sub> (mg/kg/j)	15	-17%	+8%	-1,4%	-70,5%	+64%	-35%	-5%	+
	75	-14,5%	+11%	-6%	-65,5%	+16%	-10%	-17,5%	-
E <sub>1</sub> (mg/kg/j)	15	-6,5%	+2,5%	-15%	-59%	-8%	+15,5%	-3%	+
	75	-2,5%	+12,5%	-14,5%	-68,5%	+4%	-45%	+3%	+

275

TABLA III B

Segunda experiencia

280

Testigos excip. (mg/ml)		4,72		4,16	0,88		0,635	1,46	
E <sub>3</sub> (mg/kg/j)	0,6	-5%		-22%	-68%		-39,5%	-7,5%	
	3	-12%		-21%	-62,5%		-51%	-13%	
	15	-24%		-22%	-59%		-60%	-21%	
IB 080 expresado en E <sub>2</sub> (mg/ kg/j)	0,6	-15,5%		-11%	-60%		-42%	-7,7%	
	3	-23%		-20%	-61%		-61%	-11%	
	15	-33%		-24%	-74%		-57,5%	-25,8%	

OS		TRIGLYCERIDOS				COLESTEROL			PHOSPHOLIPIDES		
7º	XXII	VIIIº	XVº	XXIIº	VIIIº	XVº	XXIIº	VIIIº	XVº	XXIIº	
,22	3,56	1,19	0,75	0,71	1,25	1,145	1,04	2,20	1,925	1,52	
3% <sup>(a)</sup>	-29% <sup>(b)</sup>	-	-17% <sup>(c)</sup>	-64% <sup>(d)</sup>	-	-24%	-10% <sup>(e)</sup>	-	-27% <sup>(f)</sup>	-10%	
21% <sup>(g)</sup>	-28% <sup>(h)</sup>	-60% <sup>(i)</sup>	-41,5% <sup>(j)</sup>	-30%	-21% <sup>(k)</sup>	-36%	-21% <sup>(l)</sup>	-29% <sup>(m)</sup>	-26% <sup>(n)</sup>	-22%	
28%	-39%	-66,5%	-57,5%	-35%	-39% <sup>(o)</sup>	-37%	-34%	-35,5% <sup>(p)</sup>	-43%	-19%	
3%	-1,4%	-70,5% <sup>(q)</sup>	+64%	-35%	-5% <sup>(r)</sup>	+8,5%	+34%	-19,5% <sup>(s)</sup>	+4%	+38%	
11%	-6%	-65,5% <sup>(t)</sup>	+16%	-10%	-17,5%	-17%	+17%	+11,5% <sup>(u)</sup>	0	+12%	
2,5%	-15% <sup>(v)</sup>	-59% <sup>(w)</sup>	-8%	+15,5%	-3%	+26%	-13,5%	-3,5% <sup>(x)</sup>	-13% <sup>(y)</sup>	-6%	
12,5%	-14,5%	-68,5% <sup>(z)</sup>	+4%	-4,5%	+3%	+10,5%	-4%	-12% <sup>(aa)</sup>	+13% <sup>(ab)</sup>	+12%	
	4,16	0,88		0,635	1,46		1,23	2,34		2,04	
	-22% <sup>(ac)</sup>	-68% <sup>(ad)</sup>		-39,5% <sup>(ae)</sup>	-7,5% <sup>(af)</sup>		-10% <sup>(ag)</sup>	-6% <sup>(ah)</sup>		-23% <sup>(ai)</sup>	
	-21% <sup>(aj)</sup>	-62,5% <sup>(ak)</sup>		-51% <sup>(al)</sup>	-13% <sup>(am)</sup>		-14% <sup>(an)</sup>	-14% <sup>(ao)</sup>		-26% <sup>(ap)</sup>	
	-22% <sup>(aq)</sup>	-59% <sup>(ar)</sup>		-60% <sup>(as)</sup>	-21% <sup>(at)</sup>		-29% <sup>(au)</sup>	-17% <sup>(av)</sup>		-42% <sup>(aw)</sup>	
	-11% <sup>(ax)</sup>	-60% <sup>(ay)</sup>		-42% <sup>(az)</sup>	-7,7% <sup>(ba)</sup>		-13% <sup>(bb)</sup>	-2% <sup>(bc)</sup>		-36% <sup>(bd)</sup>	
	-20% <sup>(be)</sup>	-61% <sup>(bf)</sup>		-61% <sup>(bg)</sup>	-11% <sup>(bh)</sup>		-25% <sup>(bi)</sup>	-11% <sup>(bj)</sup>		-45% <sup>(bk)</sup>	
	-24% <sup>(bl)</sup>	-74% <sup>(bm)</sup>		-57,5% <sup>(bn)</sup>	-25,8% <sup>(bo)</sup>		-28% <sup>(bp)</sup>	-23% <sup>(bq)</sup>		-45% <sup>(br)</sup>	

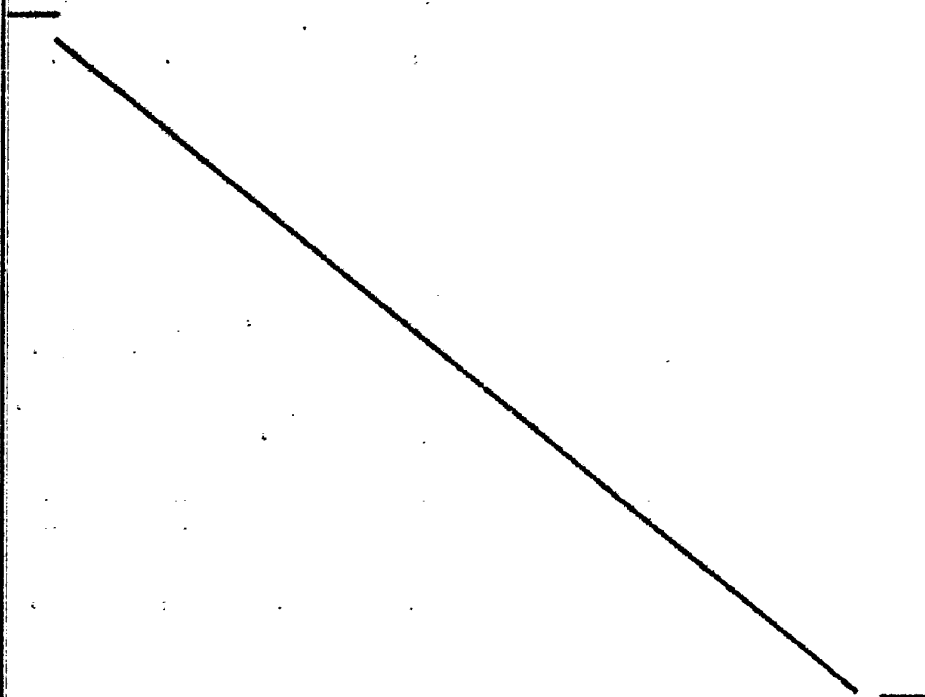
285 E<sub>1</sub>=estrone; E<sub>2</sub>=estradiol-17 ; E<sub>3</sub>=estriol ; (°) = p = 0,05  
° = p < 0,05<sup>∞</sup> = p 0,01<sup>∞</sup> = p 0,001

TABLA III, Variaciones de los lípidos plasmáticos bajo la acción de diferentes esteroides.

290 Lipernia espontánea. Ratas machos adultas, enteras; vía s.c.

295 La siguiente Tabla IV, confirma las diferencias cuantitativas y cualitativas que existen entre el estriol y sus derivados de la serie reivindicada (aquí IB 080) por una parte y por la otra los estrógenos tradicionales: incluso a la dosis diaria de 75 mg/kg (por lo tanto, más de 100 veces la dosis eficaz) y después de cinco semanas de tratamiento, los efectos de IB 080 (y del estriol) persisten invariables, mientras que los efectos de la Premarina y del estradiol están atenuados y/o invertidos a las segundas y cuartas semanas, y para unas posologías que no sobrepasan la dosis eficaz.

300



305

310

315

320

325

330

				Variaciones (%) con respecto a los testigos			
		Testi- gos dia cero (mg/ ml)	Testi- gos se mana (mg/ml)	IB 080	Frema rina	E <sub>3</sub>	E <sub>2</sub>
1a se ma na	OT	1,09	1,12	-25 <sup>°°°</sup>	-29 <sup>°°°</sup>	-39 <sup>°°°</sup>	-28 <sup>°°°</sup>
	TG	1,04	0,50	-28 <sup>°°°</sup>	-50 <sup>°°°</sup>	-14 <sup>°°°</sup>	-16 <sup>°°°</sup>
	LT	3,37	3,46	-43 <sup>°°°</sup>	-29 <sup>°°°</sup>	-36 <sup>°°°</sup>	-19 <sup>°°°</sup>
	PL	1,77	1,87	-25,5 <sup>°</sup>	-20 <sup>°°°</sup>	-22 <sup>°°°</sup>	-10 <sup>°°°</sup>
2a se ma na	OT	-	1,07	-43 <sup>°°°</sup>	-3 <sup>°</sup>	-35 <sup>°°°</sup>	-6 <sup>°°°</sup>
	TG	-	0,59	+32 <sup>°°°</sup>	-44 <sup>°</sup>	-10 <sup>°°°</sup>	-3 <sup>°°°</sup>
	LT	-	3,14	-35 <sup>°°°</sup>	-15,5 <sup>°</sup>	-33,5 <sup>°°°</sup>	+7 <sup>°°°</sup>
	PL	-	1,48	-18,5 <sup>°</sup>	-5,5 <sup>°</sup>	-15 <sup>°°°</sup>	-53 <sup>°°°</sup>
3a se ma na	OT	-	1,04	-40 <sup>°°°</sup>	-27 <sup>°°°</sup>	-40 <sup>°°°</sup>	+12 <sup>°</sup>
	TG	-	0,89	+26 <sup>°</sup>	-12 <sup>°°</sup>	+12 <sup>°°°</sup>	+53,6 <sup>°</sup>
	LT	-	3,55	-34,5 <sup>°°°</sup>	-20 <sup>°°</sup>	-32 <sup>°°°</sup>	+84 <sup>°°°</sup>
	PL	-	2,03	-28,6 <sup>°°°</sup>	-11,5 <sup>°</sup>	-13,5 <sup>°</sup>	+46 <sup>°°°</sup>
4a se ma na	OT	-	0,965	-35 <sup>°°°</sup>	-18 <sup>°°</sup>	-19 <sup>°°</sup>	+17 <sup>°</sup>
	TG	-	0,46	0 <sup>°°</sup>	+10 <sup>°°</sup>	+28 <sup>°°</sup>	+46 <sup>°°</sup>
	LT	-	2,85	-17 <sup>°°</sup>	-7,6 <sup>°</sup>	-14 <sup>°°</sup>	+31 <sup>°°</sup>
	PL	-	1,50	-23,5 <sup>°°</sup>	-16,5 <sup>°</sup>	-29,5 <sup>°°</sup>	+47 <sup>°°</sup>
5a se ma na	OT	-	1,02	-52 <sup>°°°</sup>	0	-52 <sup>°°°</sup>	0
	TG	-	0,73	-13 <sup>°°</sup>	-35 <sup>°°</sup>	-5 <sup>°°</sup>	0 <sup>°°°</sup>
	LT	-	3,49	-39 <sup>°°°</sup>	-9 <sup>°°</sup>	-31 <sup>°°</sup>	+18 <sup>°°°</sup>
	PL	-	1,58	-38 <sup>°°°</sup>	-6 <sup>°°</sup>	-16 <sup>°°</sup>	+26 <sup>°°°</sup>
6a se ma na	OT	-	0,965	-43 <sup>°°°</sup>	-5 <sup>°°</sup>	-52 <sup>°°°</sup>	+20 <sup>°</sup>
	TG	-	0,51	-10 <sup>°°°</sup>	0	+8 <sup>°°°</sup>	+8 <sup>°°°</sup>
	LT	-	2,77	-38 <sup>°°°</sup>	-8 <sup>°°</sup>	-39 <sup>°°°</sup>	+33 <sup>°°°</sup>
	PL	-	1,30	-8 <sup>°°°</sup>	+14 <sup>°°</sup>	-26 <sup>°°°</sup>	+41,5 <sup>°°°</sup>

° = p < 0,05 ; °° = p < 0,01 ; °°° = p < 0,001

TABLA IV: Lipemia espontánea, ratas machos, adultos enteros. Variaciones de los parámetros lipídicos bajo el efecto de distintos tratamientos s.c. a la dosis uniforme de 75 mg/kg por día.

El interés de lo que precede en terapéutica humana es considerable : la inversión de los efectos del estrone, del estradiol, de sus derivados y de la Premarina, y sus consecuencias nefastas sobre la arterioesclerosis humana

son clásicas. Este riesgo no existe para el estriol y sus derivados reivindicados; además, la superioridad de estos últimos sobre el estrógeno de origen reside en su margen terapéutico, considerablemente ampliado; para un efecto antilipídico idéntico, IB 080, por ejemplo, es de 20 a 100 veces menos estrógeno que el estriol (Tabla II).

En el conjunto de los elementos presentados, las bases de la invención y la utilidad en terapéutica humana de los compuestos reivindicados pueden resumirse así:

19.- La diesterificación nicotínica 16  $\alpha$ , 17  $\beta$  es responsable de la exaltación de los efectos hipolipidémicos originales del estriol.

20.- Esta exaltación (Tabla II) es patente de inmediato para el trinicotinato (IB 029) y para el 3-ciclopentiléter (IB 062); para los otros compuestos, ella es revelada o exaltada por la N-oxidación:

- de 62% a 1300%, entre IB 032 y su N-óxido, IB 080
- de 100% a 1600%, entre IB 113 y su N-óxido, IB 101.
- de 580% a 1700%, entre IB 029 y su N-óxido, IB 056.

32.- Otras dos consecuencias de la N-oxidación son:

- a).- la reducción, en general, de los efectos estrógenos.
- b).- la cual afecta más especialmente a la actividad oral que a la actividad parenteral.

42.- El corolario es la ampliación de la variación que existe entre el efecto hipolipidémico de los N-óxidos y de sus efectos estrógenos (muy disminuidos).

Así, por ejemplo, el compuesto IB 080 a una determinada dosis es entre 240 y 380 veces más hipolipidémico que es estrógeno, mientras que su homólogo no N-oxidado, el IB 032,

lo es solamente 12 veces, y ello en las condiciones más favorables.

Este efecto de la N-oxidación se confirma para los otros derivados (ver Tabla II).

365 52.- En cuanto a los efectos estrógenos, ellos son modulados, según la invención, por la naturaleza de la sustitución en C(3): de esta forma, los compuestos hipolipidemiantes reivindicados permiten a los médicos la elección según que el paciente tema el efecto hormonal o que le sea necesario y, en este caso, según sus necesidades específicas.

370 En conclusión, los derivados nicotínicos del estriol, según la invención, son útiles en terapéutica humana gracias a las modificaciones imprimidas al perfil biológico del esteroide de partida (estriol), por el juego de las diferentes modificaciones químicas especificadas en esta invención: 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -diesterificación nicotínica; naturaleza de la sustitución sobre el hidroxilo fenólico; existencia o no de la N-oxidación.

375 De esta manera, todos estos compuestos son más hipolipidemiantes que el estriol; mucho más por lo que él es de los N-óxidos, y este todo a la vez en valor absoluto y en valor relativo, puesto que los efectos estrógenos son electivamente disminuidos por la N-oxidación; todos ellos conservan la herencia exclusiva del estriol que es la ausencia de inversión del efecto, incluso con fuertes dosis y después de tratamientos prolongados.

385 Las aplicaciones terapéuticas de los compuestos reivindicados podrán seguir los diferentes caminos usuales: orales o perlingual, parenteral (intramuscular, por ejemplo), rectal, transcutánea.

390

El vehículo será apropiado a la vía de administración elegida y el excipiente será farmacéuticamente aceptable; soluciones estériles, inyectables; o absorción sobre, o mezcla en un excipiente conveniente, bajo forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, supositorios; soluciones lipídicas o volátiles; cremas, ungüentos, gels, etc.

Las unidades de toma, anteriormente citadas en ejemplo, contendrán una cantidad de producto comprendida entre 1 mg y 10 mg, según el compuesto y la indicación terapéutica concernientes.

Así,

1).- para un tratamiento estrogénico sustitutivo, en una mujer con antecedentes hiperlipidémicos, o con riesgos vasculares crecientes, serán utilizados de preferencia los compuestos IB 031 o IB 062, o IB 029 (por vía inyectable, rectal o transcutánea), o IB 062, o IB 104 (por las vías oral o perlingual); variando la posología media de 1 a 8 mg por día, según los casos.

2).- para un tratamiento estrogénico sustitutivo, en una mujer con hiperlipidemia patente, será utilizado de preferencia el compuesto IB 056, cualquiera que sea la vía de aplicación elegida, pudiendo variar la posología cotidiana entre 2 y 10 mg.

3).- para un tratamiento hipolipemiante y anti-arterioscleroso en los dos sexos, será utilizado de preferencia el compuesto IB 080, cualquiera que sea la vía de administración, variando la posología cotidiana entre 1 y 10 mg. según los casos.

N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte

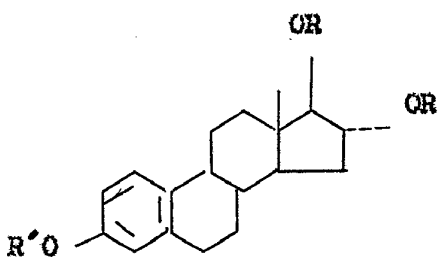
años, se solicita para todo el territorio nacional, con prioridad de la Patente inglesa núm. 08712, de fecha 26 de Febrero de 1.974, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

425 1a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", caracterizado porque, a partir del estriol y en el caso de que la sustitución en posición C<sub>(3)</sub> sea una eterificación, se procede en primer término a dicha eterificación, después a la sustitución de los hidroxilos restantes en posiciones 16 $\alpha$  y 17 $\beta$ , por acilación mediante el cloruro nicótico o el N-óxido del cloruro nicótico, y, en el caso de que la sustitución en posición C<sub>(3)</sub> sea una esterificación, en proceder directamente a la sustitución de los hidroxilos en posición C<sub>(3)</sub>, 16 y 17, después, eventualmente, a hidrolizar selectivamente la función éster en C<sub>(3)</sub>, y a proceder a una nueva acilación en C<sub>(3)</sub> por un resto acilo diferente.

440 2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 1a, caracterizado porque se preparan los N-óxidos por oxidación de las aminas correspondientes por un per-ácido, tal como el ácido paranitroperbenzónico.

445 3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque los compuestos obtenidos están comprendidos en la fórmula general:

450



455

en la que R es un resto nicótico o bien su N-óxido, y R' es un resto de ácido orgánico alifático conteniendo 3 a 7 átomos de carbono, o un resto de ácido aromático, alicíclico o heterocíclico, o un resto de alcohol metílico, etílico, propílico, alílico, metálico o ciclopentílico, así como en el caso de un resto nicótico, su N-óxido.

460

4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a, caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el 3-metoxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1, 3, 5 (10)-estratrieno.

465

5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a, caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el 3-metoxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, di-N-óxido, 1, 3, 5 (10)-estratrieno.

470

6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a, caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el 3-aliloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1, 3, 5, (10)-estratrieno.

475

7a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a, caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el 3-aliloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1, 3, 5, (10)-estratrieno.

480 VADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOIOL DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDE---  
MIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a,  
caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el  
3-aliloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, di-N-óxido, 1, 3, 5  
(10)-estratrieno.

485 8a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-  
VADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOIOL DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDE---  
MIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a,  
caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el  
3-ciclopentiloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1, 3, 5 (10)  
490 -estratrieno.

9a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-  
VADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOIOL DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDE---  
MIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a,  
caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el  
495 3-ciclopentiloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, di-N-óxido,  
1, 3, 5(10)-estratrieno.

10a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-  
VADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOIOL DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDE---  
MIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a,  
500 caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el  
3-propinoiloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1, 3, 5(10)-es-  
tratrieno.

11a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-  
VADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOIOL DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDE---  
505 MIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación 3a,  
caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en el  
3-propinoiloxi, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -dinicotinoiloxi, di-N-óxido, 1,  
3,5(10)-estratrieno.

12a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-

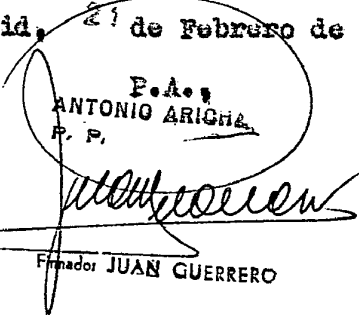
510

- 510 VADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDE--  
MIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación -  
3a, caracterizado porque el compuesto obtenido consiste -  
en el 3,16  $\alpha$ ,17  $\beta$ -trinicotinoiloxi, 1,3,5(10)-estratrieno
- 13a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DE-
- 515 RIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDE  
MIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación -  
3a, caracterizado porque el compuesto obtenido consiste en  
el 3,16  $\alpha$ ,17  $\beta$ -trinicotinoiloxi-tri-N-óxido, 1,3,5(10)-  
estratrieno.
- 14a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DE-
- 520 RIVADOS NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDE  
MIANTE Y ESTROGENA MODULADAS", según la reivindicación -  
3a, caracterizado porque el compuesto obtenido consiste -  
en el 3-dietilaminoetoxi, 16  $\alpha$ , 17  $\beta$ -dinicotinoiloxi, 1,  
5,5(10)-estratrieno.
- 525 15a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el -  
que ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte  
años, se solicita para todo el territorio nacional, - - -
- p o r
- 530 "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS -  
NICOTINICOS DEL ESTRIOLO DE ACTIVIDADES HIPOLIPIDEMIANTE  
Y ESTROGENA MODULADAS"

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria -  
descriptiva, que consta de veintidos páginas, escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, 21 de Febrero de 1.975

P.A.  
ANTONIO ARICHA  
P. P.

  
Firmador JUAN GUERRERO