

P.- 13.593.-

Nº. 13.094.

Case PC 1483-B Div.

2 ENE 1956



223 298

223298

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

1º. CERTIFICADO DE ADICION

e n

E S P A Ñ A

a nombre de CHAS . PFIZER & CO., INC., entidad norteamericana, establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL" número 221.597, solicitada el 5 de Mayo de 1955, por: "Un procedimiento de preparar un compuesto de esteroide".

Este invento se refiere a ciertos compuestos de esteroides nuevos. Se refiere en particular a ciertos compuestos de esteroides nuevos hormonalmente inactivos y útiles como depresores del sistema nervioso central, especialmente como agentes anestésicos.

5

Los compuestos de este invento son los prime-

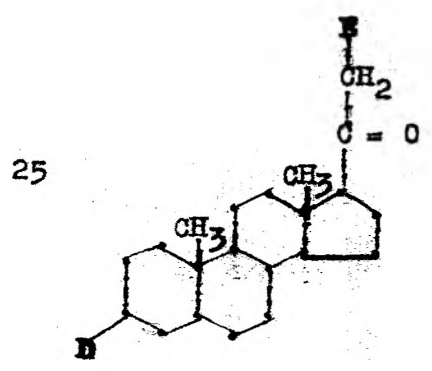
EZEN



223 208

ros esteroides de utilidad práctica como depresores del sistema nervioso central, y son particularmente útiles como agentes anestésicos, ya que poseen ventajas sobre cualquier anestésico anteriormente conocido. Este invento comprende el descubrimiento inesperado de que pueden prepararse depresores del sistema nervioso central haciendo ciertos esteroides hormonalmente inactivos solubles en agua por la adición de un grupo iónico de una clase particular. Aun cuando existen ciertas variaciones en los efectos de estos compuestos que dependen del grupo iónico particular, y aun cuando se necesita la acuosolubilidad para la utilidad, la actividad farmacológica de la molécula es función primordial del núcleo esteroide y el grupo iónico sirve principalmente para hacer soluble en agua la molécula. Por consiguiente, este invento comprende un depresor del sistema nervioso central que es un esteroide hecho acuosoluble por la adición de un grupo iónico. La adición de este grupo iónico en la posición 3, en la 21 ó en ambas, de la molécula esteroide, es particularmente útil.

20 Especialmente valiosos son compuestos que tienen la fórmula siguiente general:

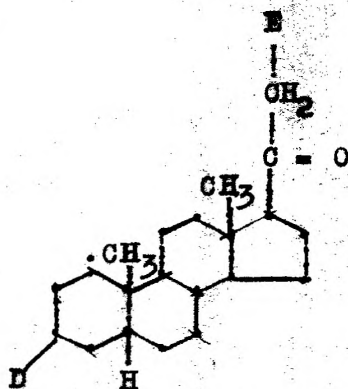




223 298

En la cual D y E tienen los significados que daremos luego. Esta fórmula genérica incluye compuestos de la serie del pregnano y también compuestos de la serie del alopregnano, es decir, compuestos de la fórmula

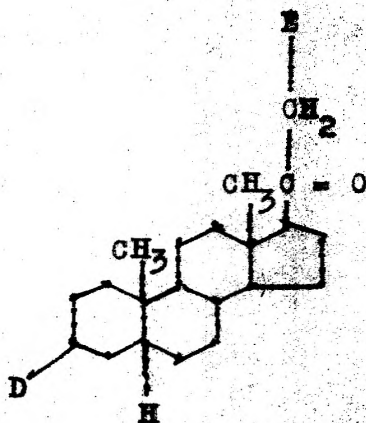
5



10

y también compuestos de la fórmula

15



20

D puede ser un grupo monovalente, y puede ser un grupo divalente. Cuando D es monovalente hay por supuesto un átomo de hidrógeno en la posición 3, pero cuando D es un grupo divalente, no hay hidrógeno.

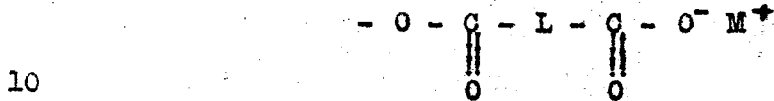


223208

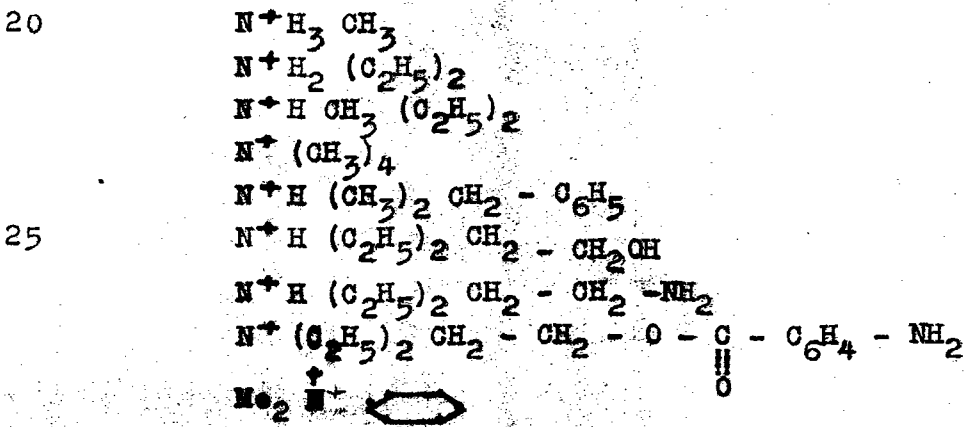
D y/o E es un grupo polar que es una sal de un éster ácido de un ácido policarboxílico, o una sal de un éster de aminoácido. En esta solicitud, la expresión "éster iónico" se usa para describir este tipo de grupo.

5 Existen dos clases de "ésteres iónicos", cada una de las cuales se define a continuación.

La primera clase de "éster iónico" tiene la fórmula



En la cual L se elige del grupo consistente en $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ y $NH-(CH_2)_n-$ siendo n un número desde 1 a 6, y M^+ es un catión elegido de la clase consistente en Na^+ , K^+ , NH_4^+ y derivados del ión amonio en los cuales los sustituyentes se eligen de alcohol, hidroxialcohol, acilohidroxialcohol, aminoalcohol, alilo y aralcohol que contienen hasta 10 átomos de carbono en cada grupo. Las fórmulas siguientes ilustrarán algunos de los diversos derivados del ión amonio.






223 298

La segunda clase de "éster iónico" tiene la fórmula

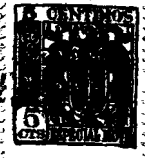


5 donde L se elige del grupo consistente en $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ y $-NH-(CH_2)_n-$, siendo n un número desde 1 a 6 Y⁺ es una función amonio sustituida con grupos elegidos de hidrógeno, alcoholo, hidroxialcoholo, aminoalcoholo, arilo y aralcoholo, que contienen hasta 10 átomos de carbono en cada grupo, y Z⁻ es un "anión farmacológicamente aceptable".

10 Las siguientes fórmulas ilustran algunos de los diversos compuestos para Y⁺.

- N⁺ H₃
- N⁺ H (OH₃)₂
- N⁺ (C₂H₅)₃
- 15 - N⁺ (CH₃)₂ CH₂ - C₆H₅
- N⁺ (C₂H₅)₂ CH₂ - CH₂OH
- N⁺ (CH₃)₂ CH₂ - CH₂ - NH₂
- N⁺ 

20 La expresión "anión farmacológicamente aceptable" tiene un significado definido para el técnico. Se define como un anión no tóxico de cualquiera de los ácidos simples usados comunmente en farmacología para neutralizar agentes medicinales básicos cuando su sal ha de usarse te-
25 rapéuticamente. Estos ácidos incluyen por ejemplo, el clorhídrico, el bromhídrico, el yodhídrico, el sulfúrico, el suc-



223 298

cínico y el maleico. La actividad farmacológica de la molécula es primordialmente función del catión, sirviendo el anión principalmente para dar neutralidad eléctrica.

5 Como hemos mencionado, al menos un grupo éster iónico existe siempre en la molécula. D o E pueden ser otro grupo. E puede ser hidroxilo o hidrógeno. D puede ser un grupo ceto un grupo hidroxilo o una oxima. El grupo hidroxilo en D ó E pueden esterificarse con grupos de éster no iónicos (es decir, grupos de éster ordinarios, tales como acetato o propionato, distintos de los grupos de éster iónico) que contienen de 1 a 8 átomos en la unidad añadida. El grupo de oxima en D puede esterificarse también con grupos ester ordinarios (es decir, no iónicos) o puede esterificarse con un grupo de éster iónico. Esto puede resumirse diciendo que D se elige del grupo consistente en:

- 15 a) Grupos de éster iónico
- b) Hidroxilo y ésteres no iónicos del mismo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono en la unidad añadida.
- c) Oximas, ésteres no iónicos de la misma que contienen de 1 a 8 átomos de carbono en la unidad añadida, y ésteres iónicos de la misma, y
- 20 d) Ceto

y E se elige del grupo consistente en:

- a) grupos de éster iónico
- 25 b) hidroxilo y ésteres no iónicos del mismo que contienen de 1 a 8 átomos de carbono en la unidad añadida, y
- c) hidrógeno

existiendo siempre al menos un grupo de éster iónico en la molécula.

223 298



El grupo de éster iónico, uno de los cuales por lo menos está siempre presente en cada compuesto, hace que los compuestos sean solubles en agua a causa de su naturaleza iónica. Como se ve por lo que antecede, este grupo está presente en cualquiera de tres formas:

- 1) está en la posición del carbono 21;
- 2) está en la posición del carbono 3;
- 3) está en un grupo oxima que está en el carbono de la posición 3.

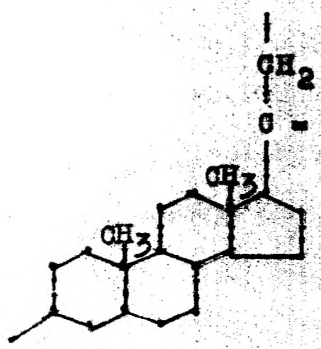
A veces están presentes dos grupos de éster iónico, que pueden ser iguales o diferentes, siendo en este caso las posibles combinaciones 1) y 2) y 1) y 3) de las anteriores.

Se ha descubierto ahora de modo inesperado que estos nuevos compuestos poseen propiedades que los hacen muy valiosos. Son depresores del sistema nervioso central y son normalmente inactivos. Son útiles como anestésicos, anticonvulsivos, sedantes, analgésicos e hipnóticos. Su solubilidad en agua es tal que pueden administrarse por vía intravenosa en solución acuosa estéril. Son también adecuados para administración por otras vías, tales como la vía oral, subcutánea e intramuscular.

Por consiguiente, este invento comprende descubrimiento de un procedimiento para preparar un depresor del sistema nervioso central, hormonalmente inactivo y acuoso soluble, cuyo procedimiento comprende introducir un grupo de éster iónico en una posición elegida de la clase consistente en 3 y 21 en un esteroide que tiene el núcleo



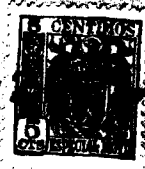
223 298



5 La filtración a través de un filtro de Seitz es un método conveniente de esterilizar una solución de un compuesto de este invento. Los compuestos pueden emplearse también en soluciones acuosas que contienen otros cuerpos disueltos, por ejemplo, suficiente sal o glucosa para hacerlos isotónicos. Los compuestos pueden combinarse con una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables, cuya elección dependerá del método de administración deseado. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral en forma de tabletas que contienen un material formador de tabletas tal como almidón o un elixir o una suspensión en un vehículo.

15 Los métodos para preparar estos compuestos se ilustran en los ejemplos que luego damos. Ha de entenderse que la mayoría de estos ejemplos señalan un método general de preparación aplicable no solamente al compuesto particular que se está discutiendo en ese ejemplo, sino también a compuestos de una naturaleza química similar, por ejemplo, compuestos que difieren solamente en el valor de n en las fórmulas arriba dadas para los ésteres iónicos, o solamente en la configuración en la posición 5.

223 298



Por supuesto que hay variaciones en los efectos de los compuestos de este invento dependiendo de los sustituyentes particulares. Sin embargo, cada uno tiene las tres características comunes de ser hormonalmente inactivo, activo como depresor del sistema nervioso central, y acuoso soluble.

Se ha encontrado alguna evidencia de que son posibles ciertas variaciones en el núcleo esteroide sin menoscabar la utilidad. La insaturación, en posiciones distintas de la 4 en que a veces se causa actividad hormonal, es una de estas variaciones. La sustitución por alógenos, en posiciones tales como 2, 4, 9, 17, y particularmente en la 21 cuando allí no existe otro grupo, da alguna indicación de aumento de la depresión del sistema nervioso central. Además, si en la posición 3 existe un radical monovalente tal como un hidroxilo, el hidrógeno normalmente también presente puede ser sustituido por metilo. Otros isómeros que también pueden usarse incluyen los norcompuestos, es decir, compuestos en los cuales uno o ambos de los grupos metiloangulares unidos a C₁₀ y C₁₃ están sustituidos por H, y los homocompuestos, es decir, compuestos en los cuales el anillo D del esteroide incluye 6 átomos de carbono en lugar de los 5 usuales.

Los ejemplos siguientes se dan solamente con el fin de ilustrar el invento y no han de considerarse como limitaciones del mismo, ya que son posibles muchas variaciones sin apartarse de su espíritu o alcance.

223 298



Ejemplo I

21-hidroxipregnano-3,20-diona.

Una solución de 20 grs. de desoxicorticostero-
na en 190 mls. de etanol absoluto se agitó en una atmósfe-
5 ra de hidrógeno en presencia de 1,68 grs. de catalizador de
carbonato de calcio con 25% de paladio. Después de 20 ho-
ras, había sido absorbido aproximadamente un equivalente mo-
lar de nitrógeno y cesó la absorción de hidrógeno. El cata-
lizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó
10 en el vacío para dar 20 grs. de producto casi puro, con pun-
to de fusión 135-140°C. Se vió que el producto bruto esta-
ba libre de material de partida mediante cromatografía en
papel. Se obtuvo un producto muy purificado por recrista-
lización desde acetona-agua con enfriamiento en baño de hie-
15 lo, rendimiento 14,5 grs. punto de fusión 152-154°C. El
producto se caracterizaba por análisis y por ausencia de
absorción ultravioleta.

Ejemplo II

Hemisuccinato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.

20 Una solución de 14 grs. de 21 hidroxipregna-
no-3,20-diona y de 14 grs. de anhídrido succínico recrista-
lizado en 140 mls. de piridina seca se dejó reposar a tem-
peratura ambiente durante 18 horas, se enfrió luego en un
baño de hielo y se vertió en fina corriente en 1,5 lit-ros
25 de agua de hielo. La piridina en exceso se neutralizó con
ácido clorhídrico.3-n y la solución se diluyó todavía con
2 litros de agua de hielo. El producto precipitado se fil-

223 298



tró, se lavó con agua y se secó en el vacío a 50°C, dando 18 grs. de sólido, punto de fusión 192-195°C. La recristalización de una pequeña muestra dió un material analíticamente puro, punto de fusión 200°C.

5 La sal N, N', tetrametil hexametilendiamínica del hemisuccinato se preparó como solución clara añadiendo 200 mg. del hemisuccinato a 188 mg. de la diamina y añadiendo la mezcla a 10 mls. de agua. La sal como sólido blanco se obtuvo por liofilización.

10 Las sales de dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, dimetilbencilamina, trimetilamina, procaína, y trietilamina de hemisuccinato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona se prepararon todas por un proceso similar, es decir, la adición de un equivalente molar del succinato a un equivalente molar de la amina y dilución de la solución incolora transparente resultante hasta 50 mg./ml. con agua destilada. Alternativamente, se prepararon soluciones incoloras transparentes usando equivalentes molares de sal sódica de 21-hidroxipregnano-3,20-diona y los hidroclo-
15 ruros de la amina.
20 na.

Ejemplo III

Hemisuccinato sódico de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.

A una mezcla seca de 10 grs. del hemisuccinato y 1,867 grs. de bicarbonato sódico se añadieron, en pequeñas porciones, 200 mls. de agua con ligero calentamiento y evacuación.
25

Resultó una solución transparente, esencialmen-

223 298

te incolora, de la sal sódica. La solución se esterilizó por filtración a través de un filtro de Seitz después de adición de supercel y el filtrado se liofilizó a alto vacío. La sal sódica blanca y fofoa, 9,65 grs., fué caracterizada por análisis y por el espectro ultravioleta, (max 280 = 93,2.

Ejemplo IV

Metacloruro de dimetilamino acetato de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona.

10 A una solución de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona en piridina se añadieron 2 equivalentes molares de cloruro de cloroacetilo. Después de 12 horas el cloroacetato se aisló por precipitación con un gran volumen de agua de hielo acidificada diluida. El cloroacetato filtrado y seco se hizo reaccionar en solución de dimetilformamida con 15 un poco más de un mol de trimetilamina. La cuidadosa dilución del medio de la reacción dió como resultado la precipitación del metocloruro deseado, caracterizado por análisis y por su fácil solubilidad en agua.

20 Ejemplo V

Hemisuccinato de 3-oxima de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona.

A una solución de 860 mlg. de hemisuccinato de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona en 10 mls. de alcohol de 200 que contienen 2 mls. de piridina se le añadieron 140 mlg. 25 de hidrocioruro de hidroxilamina. La mezcla de reacción amarillo clara se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas, luego se evaporó en el vacío hasta obtener un vidrio

223 298



blanco que cristalizó espontáneamente al triturarlo con 100 mls. de agua de hielo y 40 mls. de metanol. La oxima esencialmente pura se obtuvo por filtración, pesando 828 mgs. punto de fusión 105-110° con descomposición. La recristalización desde isopropanol dió una muestra analíticamente pura punto de fusión 105-109° con descomposición. Análisis: calculado para nitrógeno: 3,13. Encontrado: 3,71.

Ejemplo VI

3 alfa, 21-dihidroxi-pregnano-20-ona.

Una solución de 2 grs. de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona, en 85 mls. de etanol absoluto se agitó en presencia de 3 grs. de catalizador de níquel de Raney W-2 en atmósfera de hidrógeno. Después de 20 horas, sería absorbido un poco más de un equivalente molar de hidrógeno y cesó la absorción de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración sobre super-cel y el producto se obtuvo por evaporación del filtrado en vacío. El producto se caracterizó por la aparición de intensa absorción de hidroxilo y absorción de carbonilo equivalente a solo una función cetona en el infra-rojo.

Ejemplo VII

3 alfa-21-dihidroxi-pregnano-20-ona-21-hemisuccinato.

1 gr. de 3 alfa-21-dihidroxi-pregnano-20-ona en 10 mls. de piridina se hizo reaccionar durante 4 horas con 1,2 equivalentes molares de anhídrido succínico. El producto, aislado por dilución y acidificación de la mezcla de reacción, se caracterizaba como 21-mono-hemisucci-



223 298

nato por su fácil solubilidad en solución diluida de bicarbonato y por oxidación al 21-hemisuccinato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.

5 El disuccinato se obtuvo por reacción de la 3,21-dihidroxipregnano-20-ona con 5 equivalentes moleculares de anhídrido succínico a 80°C durante la noche.

Ejemplo VIII

Acetato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona

10 Una solución de 5 gr. de acetato de desoxicorticosterona en 155 ml. de etanol absoluto se hidrogenó en presencia de 1,25 gr. de catalizador de 25% de paladio sobre carbonato de calcio. Después de 22 horas se había absorbido un equivalente molar de hidrógeno y cesó la absorción de hidrógeno. El producto se obtuvo por separación
15 del catalizador por filtración y evaporación del filtrado a sequedad en el vacío; rendimiento, 4,4 gr., punto de fusión 154-157°C. El producto se caracterizó por la ausencia de absorción de ultravioleta a 240 mμ y por la ausencia de material de partida por cromatografía en papel.

20 Ejemplo IX

3 alfa, 21-dihidroxipregnano-20-, ona-20 acetato

Una solución de 4,4 gramos del pregnano-diona 21-acetato y 300 mls. de etanol, absoluto se hidrogenó sobre 5,24 grs. de catalizador de níquel de Raney W2. Después de 20 horas se había absorbido un equivalente molar
25 de hidrógeno. El producto se aisló por retirada del catalizador por filtración y evaporación del filtrado para dar



223 298

4,6 grs., punto de fusión 169-175°C. La recristalización del producto bruto desde metanol dió una muestra analítica del hidroxiaacetato, punto de fusión 190,2-194,6°C, caracterizada por análisis y por identificación de acetato y uno carbonilo en el espectro del infra-rojo.

El 3-hemisuccinato se preparó a partir del citado hidroxiaacetato en anhídrido succínico en exceso calentando en solución en piridina a 80°C durante 12 horas. El producto, aislado por dilución y acidificación, fué recogido por extracción en éter y evaporación a sequedad. El hemisuccinato bruto fué triturado con éter para dar un producto cristalino, punto de fusión 179-181°C, caracterizado por su solubilidad en solución diluída de bicarbonato sódico.

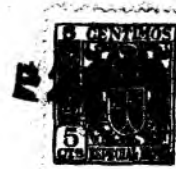
El etocloruro de 3-dietilamino acetato se preparó a partir del 3 alfa-hidroxi-21-acetato por formación del 3- alfa-cloroacetato con cloruro de cloroacetilo en piridina seguida por alcoholación del cloroacetato cristalizado con trietilamina. El producto se caracterizó por análisis y por su solubilidad en agua.

Ejemplo X

3,20-pregnano-diona.

Una solución de 50 grs. de progesterona en 950 mls. de etanol se sacudió vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de 5 gra. de catalizador de carbono con 5% de paladio, añadiendo una papilla consistente en 4 grs. de hidróxido potásico en 80 mls. de agua. En menos

223 278



de 2 horas, se había absorbido aproximadamente un equivalente molar de hidrógeno y cesó la absorción de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración sobre un auxiliar de filtración y el filtrado se acidificó con ácido acético y se evaporó en el vacío hasta un pequeño volumen. La dilución del precipitado con un litro de agua y la filtración dieron 53 grs. de producto casi puro, punto de fusión 112-116°C. El precipitado bruto se disolvió en 250 mls. de acetona y se indujo la cristalización por adición cuidadosa de agua caliente. El producto puro obtenido en tres recogidas consistió en 34 grs., punto de fusión 119,120°C, sin absorción de ultravioleta a 240 m μ .

Ejemplo XI

3 alfa-hidroxi-pregnano-20-ona.

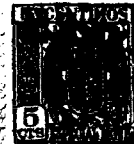
15 10 grs. de pregnanodiona se disolvieron en 50 mls. de etanol y se hidrogenaron sobre 5 grs. de catalizador de níquel de Raney W-2. El producto obtenido después de filtración y evaporación del filtrado a sequedad, ascendió a 8,3 grs., punto de fusión 119-126°C. Se recrystalizaron 7 1/5 grs. del producto bruto desde acetona-agua y metanol para dar una muestra analíticamente pura, punto de fusión 140,8-142°C, $[\alpha]_D + 98,3$. Sólo pudo observarse una banda de carbonilo en el espectro infra-rojo.

Ejemplo XII

25 Pregnano-3 alfa-ol-20-ona-3-hemisuccinato.

Una solución de 500 mlg. de pregnanolona y 500 mlg. de anhídrido succínico recrystalizado en 5 mls. de

223 298



piridina seca se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La solución rojiza se vertió en agua de hielo y se neutralizó con ácido clorhídrico 3N. El producto precipitado se separó por filtración como sólido blanco, pesó 571 mg., punto de fusión 203,4-208°C. El producto se caracterizó por fácil solubilidad en solución de bicarbonato diluída.

Ejemplo XIII

Pregnanodiona 3-oxima.

Una solución de 2,56 grs. de pregnanodiona en 40 mls. de etanol absoluto conteniendo 4 mls. de piridina y 561 mgrs. de hidrocioruro de hidroxilamina se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante dos horas. La evaporación en el vacío dió un sólido blanco que se trituró con agua y se secó para dar 2,667 grs. de la monoxima, punto de fusión 160,4-162,8°C. Análisis: calculado para $C_{21}H_{33}O_2$ N:N, 4,22; hallado N, 4,48.

En 3-hemisuccinato se preparó calentando un gramo de la oxima, y un gramo de anhídrido succínico en 10 mls. de piridina a 80°C durante 12 horas. El producto se aisló por dilución con agua y acidificación.

Ejemplo XIV

Carbonato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona-beta-dimetil-aminoetilo.

Una solución de un gramo de 21-hidroxipregnano-3,20-diona en 5 mls. de benceno se añadió a gotas a una solución enfriada y agitada de 0,5 grs. de fosgeno en 5 mls.



223 298

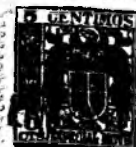
de benceno que contenían un ml. de piridina. La solución se agitó durante dos horas a 25°C y se evaporó a sequedad en el vacío. El residuo era cloroformiato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona. Se trató con 2 mls. de beta-dimetil-amino-etanol y se dejó reposar durante 18 horas. La dilución con carbonato potásico acuoso precipitó el carbonato de beta-dimetilaminoetilo que se extrajo con cloroformo y, después de evaporación del cloroformo, se recrystalizó desde metanol. El compuesto formana fácilmente sales y compuestos de amonio cuaternario. Por ejemplo, se convirtió en el hidrobromuro con bromuro de hidrógeno etéreo y en el metoyoduro con yoduro de metilo.

Ejemplo XV

Beta-dietilaminoetil-carbamato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.

1 gr. de cloroformiato de 21 hidroxipregnano-3,20-diona, cuya preparación se muestra en la primera mitad del ejemplo XIV, se trató con 2 mls. de beta-dietilaminoetil-amina y se dejó reposar durante 18 horas. La dilución con carbonato potásico acuoso precipitó el carbamato de beta-dietilaminoetilo que se extrajo con cloroformo y, después de evaporación del cloroformo se recrystalizó desde metanol. El compuesto formana fácilmente sales y compuestos de amonio cuaternario. Por ejemplo, se convirtió en el hidrobromuro con bromuro de hidrógeno etéreo y en el metoyoduro con yoduro de metilo.

22



223 298

Ejemplo XVI

Beta-dimetilaminoetil carbonato de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona. (preparación alternativa).

Aunque el método preferido de hacer este compuesto es el que hemos citado en el ejemplo XIV también es útil el método siguiente. 0,5 gr. de cloroformiato de beta-cloroetilo se añadieron a una solución agitada y enfriada de un gramo de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona en 5 mls. de piridina y la solución se dejó reposar durante 24 horas. Se agitó luego en 20 mls. de ácido sulfúrico 3N enfriado con hielo y se extrajo 3 veces con 15 mls. de cloroformo. Después de lavar con ácido sulfúrico 1N, agua y solución de bicarbonato sódico, el extracto de cloroformo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad en el vacío. La trituración del residuo con éter dió el beta-cloroetil carbonato cristalizado de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona que se convirtió en el carbonato de dietilaminoetilo sometándolo a reflujo con una solución alcohólica de dietilamina durante dos horas. La mezcla se enfrió se trató con carbonato potásico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo que luego se evaporó para dar el producto.

Ejemplo XVII

Beta-dietilaminoetil-carbonato de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona. (Preparación alternativa).

Aunque el método del ejemplo XV es el preferido, otro método de hacer este compuesto es como sigue. Un gramo de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona se disolvió en 5 mls.



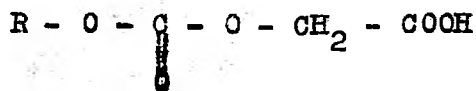
223 298

de dimetilformamida y se trató con 0,6 grs. de beta-cloroetil isocianato después de reposar durante 18 horas, la mezcla se vertió en agua, y el producto precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El producto era beta-cloroetil carbamato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona que se convirtió en el carbamato dietilaminoetílico sometiénolo a reflujo con una solución alcohólica de dietilamina durante dos horas. La mezcla se enfrió, se trató con carbonato potásico acuoso saturado y se extrajo con cloroformo, que se evaporó para dar el producto.

Ejemplo XVIII

Reacción de cloroformiato con hidroxiácidos.

1 gr. de cloroformiato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona, preparado como se ha mostrado en la primera mitad del ejemplo XIV se añadió a 5 mls. de piridina que contenían 0,5 grs. de ácido glicólico y la mezcla se dejó reposar durante 18 horas. Se agitó luego en 20 mls. de ácido sulfúrico 3N enfriado con hielo y se extrajo tres veces con 15 mls. de cloroformo. Después de lavar con ácido sulfúrico 1N y con agua, el extracto en cloroformo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en el vacío. El compuesto resultante tenía la fórmula



25 donde R representa 21-hidroxipregnano-3,20-diona menos su grupo 21-OH. El tratamiento de este compuesto con bicarbonato sódico diluido produjo la correspondiente sal sódica.

223 298

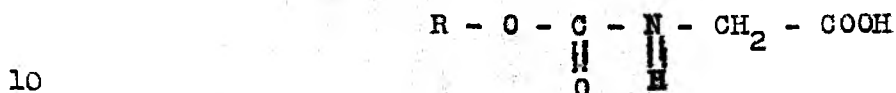


Estas reacciones se llevan también a cabo en una forma análoga con resultados similares, usando otros hidroxiaácidos.

Ejemplo XIX

5 Reacción de cloroformiato con aminoácidos.

Se repitió el ejemplo XVIII, excepto que se usó glicina en lugar de ácido glicólico. El compuesto resultante tenía la fórmula



donde R representa 21-hidroxipregnano-3,20-diona, menos su grupo 21-OH. El tratamiento de este compuesto con bicarbonato sódico diluido produjo la correspondiente sal sódica.

15 Estas reacciones se llevaron también a cabo en forma análoga con resultados similares usando otros aminoácidos.

Ejemplo XX

Hidrocioruro de acetato dietilamínico de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.

20 A una solución de 2 grs. del cloroacetato seco de 21-hidroxipregnanodiona (Ejemplo IV) en 20 mls. de piridina seca se añadió un mol. de dietilamina. Después de reposar durante la noche a 60°C., la solución se vertió en agua, se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo con
25 cloruro de metileno. La evaporación del extracto proporcionó dietilaminoacetato de 21-hidroxipregnanodiona como base

223 238

libre no cristalizada. Cuando la base se disolvió en éter éter de petróleo y se trató con ácido clorhídrico gaseoso, el hidrocloreto cristalizado precipitó como líquido blanco. La estructura asignada quedó demostrada por la fácil solubilidad del producto en agua.

Ejemplo XXI

Hidrocloreto de piperidinaacetato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.

Se repitió el procedimiento del ejemplo XX salvo que la dietilamina fué sustituida por piperidina.

Ejemplo XXII

Metobromuro de dietilaminoacetato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.

La base libre (ejemplo XX), dietilaminoacetato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona se trató con bromuro de metilo en exceso a temperatura ambiente en solución en dimetilformamida. La dilución de la mezcla de reacción dió como resultado la precipitación del metobromuro.

Ejemplo XXIII

21-acetoxialopregnano-3,20-diona

10 grs. de 21-acetoxi Δ^5 -pregneno-3-beta-ol-20-ona se disolvieron en 50 mls. de dioxano redestilado y se hidrogenaron a 0,7 kgrs/cm² de presión en presencia de un gramo de catalizador con 5% de paladio sobre carbón vegetal.

La proporción de absorción de hidrógeno disminuyó bruscamente después de la adsorción de un mol de hidrógeno y se interrumpió la hidrogenación. El catalizador se retiró por fil-

223 298



tración. La evaporación de la solución filtrada a sequedad proporcionó un residuo cristalino blanco de 21-acetoxialopregnano-3beta-ol-20-ona, que se disolvió en 40 mls. de ácido acético-benceno (1:1) y se oxidó directamente por adición
5 lenta a 5°C de 1,5 equivalentes molares de anhídrido crómico en 25 mls. de ácido acético glacial. La evaporación del benceno-ácido acético en el vacío hasta pequeño volumen y dilución con 100 mls. de agua dió un producto bruto en forma de precipitado blanco que se separó por filtración. Dos
10 recristalizaciones desde metanol proporcionaron 21-acetoxialopregnanodiona esencialmente pura de punto de fusión 181-186°C.

Se obtuvo el mismo producto por un procedimiento alternativo como sigue: hidrogenación catalítica de
15 acetato de desoxicorticosterona (2 grs.) sobre catalizador de Pd(CaCO₃) en 50 mls. de etanol a presión atmosférica proporcionó después de la retirada del catalizador y del disolvente un producto bruto de punto de fusión 131-142°C, que se cromatografió directamente sobre 120 grs. de florisil. Desde
20 los eluatos en benceno/éter-benceno 1:10 se aisló 21-acetoxipregnanodiona, punto de fusión 148-151°C. De las últimas fracciones en benceno-éter y éter se aisló por evaporación y recristalización 21-acetoxialopregnanodiona, punto de fusión 184-189°C., idéntica al material preparado a partir
25 de 21-acetoxi Δ^5 -pregnano-3-beta-ol-20-ona.

Ejemplo XXIV

Succinato sódico de 21-hidroxialopregnano-3,20-diona

La 21-acetoxialopregnano-3,20-diona purificada



223 298

se hidrolizó por reflujo de un gramo de la misma disuelto en 100 mls. de metanol acuoso que contenía carbonato sódico. La 21-hidroxiopregnanodiona se aisló después de acidificación, dilución con agua y evaporación parcial. Se secó luego al vacío, se disolvió en 10 mls. de piridina seca y se hizo reaccionar durante la noche con un gramo de anhídrido succínico. La dilución de la mezcla de reacción con ácido diluido y hielo y la filtración del sólido precipitado dieron succinato de 21-hidroxiopregnanodiona como masa de agujas delgadas.

La sal sódica se preparó haciendo reaccionar 500 mg. del succinato cristalizado con un equivalente de bicarbonato sódico en 3 mls. de agua. La solución diluida (20 mls.) se congeló y liofilizó a alto vacío para dar succinato sódico de 21-hidroxiopregnanodiona como blanco sólido que resultó ser un activo anestésico en inyección intravenosa en animales experimentales.

Similarmente, se prepararon otros ésteres iónicos de 21-hidroxiopregnanodiona usando condiciones idénticas a la preparación de los isómeros del pregnano. Una vez que se hubo preparado el núcleo esteroide, la preparación de ésteres iónicos en la posición 21 y también en la posición 3, fué la misma en la serie del alopregnano que en la serie del pregnano, ya que el isomerismo en la posición cinco carecía de efecto sobre estas reacciones.

Ejemplo XXV

Succinato sódico de 3-beta-hidroxiopregnano-20-ona.

Una solución de 1 gr. de $\Delta^{5,16}$ -pregnadieno-3beta-ol-20-ona



223 298

en 50 mls. de ácido acético se hidrogenó a presión atmosférica sobre un gramo de un catalizador activo de 5% de paladio sobre carbón vegetal. Después de la adsorción de 2 moles de hidrógeno, la reacción fué interrumpida y el producto, 3-beta-hidroxi-alopregnano-20-ona, se separó del catalizador por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto recristalizado se disolvió en 10 mls. de piridina y se trató durante la noche con un gramo de anhídrido succínico. La dilución con ácido clorhídrico 3N dió un precipitado blanco de succinato 3beta-hidroxi-alopregnano-20-ona que se separó por filtración.

La sal sódica se preparó reaccionando el ácido seco con un equivalente molar de hidróxido sódico en 10 mls. de agua y liofilización hasta obtener un sólido blanco.

15 Ejemplo XXVI

Prueba farmacológica de compuestos típicos con ratones.

Hemisuccinato de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona sódico.

Quando este compuesto, en solución acuosa estéril, se inyectó a ratones por vía intravenosa, una dosis de 20 21,7 mgr./kgr. de peso corporal fué suficiente para producir inosis en 50%. Esto puede resumirse diciendo que $DH_{50} = 21,7$ mlg./kg. La dosis letal requerida para matar el 50% (DL_{50}) fué de 250 mlg./kg. Esto significa que la relación terapéutica (RT) que es la relación de DL_{50} a DH_{50} , fué de 11,5. (La relación terapéutica del agente hipnótico bien conocido pento- 25 tal sódico es aproximadamente de 5).

Quando se administró por vía subcutánea la DH_{50}



2 E 5

223 298

de este nuevo compuesto fué de aproximadamente 35 mlg./kg.
Por la vía oral la DH_{50} fué de 100 mlg./kg.

Otra ventaja de este compuesto reside en el hecho de que los animales anestesiados con él se recuperan con un mínimo de depresión postanestésica.

Hemisuccinato sódico de 3alfa-hidroxi-pregnano-20-ona.

Cuando se inyectó por vía intravenosa en solución acuosa estéril, la DH_{50} de este nuevo compuesto fué de 29 mlg./kg. La DL_{50} fué de aproximadamente 115 mlg./kg. y la relación terapéutica, por consiguiente fué de aproximadamente 4.

Por la vía oral, la DH_{50} fué de aproximadamente 100 mlg./kg.

Hemisuccinato procsínico de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona.

Cuando se inyectó por vía intravenosa en solución acuosa estéril, la DH_{50} de este nuevo compuesto fué de aproximadamente 37 mlg./kg. Por la vía oral, la DH_{50} fué de aproximadamente 100 mlg./kg.

Diethylaminoetanol hemisuccinato de 21-hidroxi-3,20-diona.

Este compuesto, por vía intravenosa, produjo efecto anestésico en dosis tan bajas como de 25 mlgr./kg. Por la vía oral, el efecto anestésico se produjo por dosis tan bajas como de 125 mlg./kg.

Dimetilbencilamino hemisuccinato de 21-hidroxi-pregnano-3,20-diona.

Por vía intravenosa, la DH_{50} de este compuesto fué de 19 mlg./kg. Por vía oral produjo efecto anestésico

223 298

en dosis tan bajas como de 125 mlg./kg.

Trietilamino hemisuccinato de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.

Por vía intravenosa, la DH_{50} de este compuesto fué de 20 mlg./kg.

5 Ejemplo XXVII

Ensayo farmacológico con perros.

Se les administró a perros inyección intravenosa de 50 a 100 mgr. de hemisuccinato sódico de 21-hidroxipregnano-3,20-diona por kg.; los perros perdieron el conocimiento en un promedio de 3 a 5 minutos y permanecieron en este estado de 50 a 120 minutos. Un total de seis perros recibieron por vía intravenosa 50 mlg. de este compuesto por kg. de peso corporal. En general quedaron en estado de ligera anestesia y respondieron a estimulación por dolor. Dos de los cuatro perros que recibieron 100 mlg. del compuesto por kg. de peso corporal permanecieron en un estado de anestesia quirúrgica durante aproximadamente dos horas.

Se realizó una operación quirúrgica (eliminación de un tumor de la barbilla) en un perro después de inyección intravenosa de 200 mlgr. de hemisuccinato sódico de 21 hidroxipregnano-3,20-diona por kg. de peso corporal. La operación duró unos 40 minutos. El animal resistió bien la operación sin lucha, y se recuperó sin inconvenientes de la operación.

Un perro recibió inyección intravenosa de 250 mlg. de hemisuccinato sódico de 21-hidroxipregnano-3,20-diona por kg. de peso corporal y quedó en estado de anestesia



223 298

quirúrgica durante aproximadamente 3 horas. El animal se recuperó también de la anestesia.

Se estudió también la toxicidad. Un perro recibió diariamente 50 mg. por kg. y otro 100 mg. por kg. de hemisuccinato sódico de 21-hidroxipregnano-3,20-diona durante un período de 10 días. La hipnosis o ligera anestesia se observó persistentemente durante el período de 10 días con el perro que recibía 50 mg. del compuesto por kg. El perro que recibió 100 mg. por kg. cayó también en estado de anestesia después de cada inyección diaria. Un fenómeno chocante observado en estos animales fué que la duración del sueño era constante durante el período de 10 días. En otras palabras, no se observó tolerancia al compuesto en estos animales. Al final de los diez días, ambos perros se sacrificaron y los tejidos y los órganos se examinaron en conjunto y se tomaron muestras para examen histopatológico. El examen hematológico rutinario con inclusión de la determinación de la hemoglobina, recuento de glóbulos blancos y rojos de la sangre, ensayos de la función del hígado y la química de la sangre de ambos perros fueron determinados tanto al comienzo como al final del período de ensayo. Todos los resultados estaban dentro de los límites normales de variación.

Ejemplo XXVIII

25 Ensayo farmacológico con monos.

Se administró a dos monos hemisuccinato sódico de 21-hidroxipregnano-3,20-diona.



223 298

Un mono recibió una dosis de 50 mlg. por kg. por vía intravenosa. Sus párpados cayeron casi inmediatamente y al cabo de 7 minutos estaba adormilado. El mono no respondió a los pinchazos. Los reflejos de la córnea estaban ausentes. Una hora después de la administración del anes-
5 tésico, el mono se despertó y se sentó; sin embargo, estaba ligeramente atáxico. Al cabo de 8 minutos, era capaz de recoger un trozo de manzana y de llevarlo directamente a su boca sin movimientos atáxicos. El animal comió normalmente.
10 17 minutos después de despertarse, el animal estaba completamente normal. La respiración del animal y el ritmo cardíaco no cambiaron desde niveles de control durante el período de anestesia.

El segundo mono recibió 100 mlg. por kg. de
15 dosis. Sus párpados cayeron y sus músculos se relajaron casi inmediatamente después de la administración del compuesto. Al cabo de 3 minutos el animal permanecía tendido tranquilamente y no respondió a pinchazos en la oreja y en la piel. Los reflejos de la córnea estaban ausentes
20 y la mirada fija. Después de una hora y 32 minutos el animal sacudió su cabeza y la levantó después de haber sido pinchado en una oreja. Estaba decididamente aturdido y no hizo caso de los alimentos. Al cabo de 4 minutos mostraba un ligero temblor de los músculos faciales que se acentuó cuando el animal trató de incorporarse. 8 minutos después de
25 despertarse, el animal observaba mejor pero todavía permanecía tendido. 3 minutos después cambió de posición sentán-

223 208



dose sobre sus muslos y estaba más alerta. No hubo cambio significativo en el ritmo cardíaco o respiratorio ni en el carácter de la respiración durante todo el período del experimento.

5 Aún cuando los ejemplos ilustrativos que anteceden se han referido a datos de ratones, perros y monos, esto no ha de interpretarse como limitación del invento, cuyos nuevos compuestos son útiles para su administración a otros animales, con inclusión de los seres humanos, y son
10 particularmente útiles y valiosos para su empleo en veterinaria y cirugía humana.

 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos, el 7 de Enero de 1955, bajo el Número 480.614, se acoge a los beneficios del artículo 51
15 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

---- N O T A ----

Los puntos de invención propia y nueva que



1956.

223 298

se presentan para que sean objeto de este ler. Certificado de Adición en España, son los siguientes:

5 1º. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal, o sea, en un procedimiento para preparar un compuesto esteroide destinado a servir como depresor del sistema nervioso central, soluble en agua, hormonalmente inactivo, que es un éster iónico de un esteroide de la serie del alopregnano que tiene el núcleo de fórmula I, comprendiendo dichas mejoras convertir un éster no iónico de un esteroide
10 en un éster iónico de dicho esteroide y si es preciso proveer el núcleo de alopregnano por hidrogenación de un núcleo de insaturación correspondiente.

15 2º. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal, o sea en un procedimiento para preparar un compuesto esteroide, que comprenden convertir un éster no iónico de un esteroide de la serie del alopregnano y que tiene el núcleo de fórmula I de esta Memoria en un éster iónico de dicho esteroide destinado a servir como depresor del sistema nervioso central, acuosoluble, hormonalmente inactivo.
20

3º. Mejoras según se reivindican en los puntos 1º. ó 2º., según las cuales se forma un grupo de éster iónico en la posición 21, en la posición 3 ó en un grupo oxima en la posición 3; ó en la posición 21 y en cualquiera
25 de las otras posiciones citadas.

4º. Mejoras según se reivindican en cualquiera de los puntos anteriores, según las cuales el grupo de



223 298

éster iónico tiene la fórmula IIIa de la Memoria.

5º. Mejoras según se reivindican en cualquiera de los puntos 1º. a 3º., según las cuales el grupo de éster iónico tiene la fórmula IIb de la Memoria.

5 6º. Mejoras según se reivindican en el punto 2º., según las cuales un éster ácido no iónico de 21-hidroxi-alopregnano-3,20-diona se trata con una base para dar un grupo de éster iónico en la posición 21.

10 7º. Mejoras según se reivindican en el punto 6º., según las cuales el hemisuccinato del compuesto 21-hidroxi se trata con una base para producir la sal de succinato correspondiente.

15 8º. Mejoras según se reivindican en el punto 7º., según las cuales el hemisuccinato se trata con una base de sodio para producir la sal sódica.

9º. Mejoras según se reivindican en el punto 7º., según las cuales el hemisuccinato se trata con trietilamina para producir la sal de trietilamina.

20 10º. Mejoras según se reivindican en el punto 2º., según las cuales dietilamino acetato de 21-hidroxi-alopregnano-3,20-diona se trata con ácido clorhídrico para producir el correspondiente hidrocioruro.

25 11º. Mejoras según se reivindican en el punto 2º., según las cuales alopregnano-3 Alfa-ol-20-ona-3-hemisuccinato se trata con una base para producir el succinato correspondiente.

12º. Mejoras según se reivindican en el punto 11º., según las cuales el hemisuccinato se trata con una ba-

- 2 ENE.



223 298

se de sodio para producir la sal sódica.

13ª. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal número 221.597.

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

Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 27 ENE. 1956

P. A.

Antonio de Elabara

Por Poderes.