

PATENTE DE INVENCION

Case 1466/I. Spain.
=====



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de preparación de 17-oxigenada-3-etoxi-6-(aminometil-disustituído)pregna-3,5-dien-20-onas".

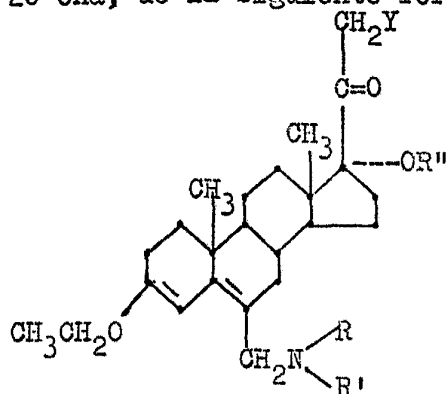
Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, residente en P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE. - UU. de A.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas composiciones analgésicas que contienen como ingrediente activo una 17-oxigenada-3-etoxi-21-(opcionalmente sustituida)-6-(disustituído-amino-metil)pregna-3,5-dien-

5.



20-ona, de la siguiente fórmula general:



(I)

en la que R y R' pueden ser un radical alquilo, alcanóilo o alcancóilalquileno, Y puede ser un átomo de hidrógeno o un sustituyente cloro, fluor o un radical acetoxi, R'' es un radical alcanóilo cuando Y es hidrógeno, cloro o fluor, y R'' es hidrógeno o un radical acetilo cuando Y es un grupo acetoxi.

Los radicales alquilos abarcados por R y R' están ejemplificados por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y los grupos de cadena ramificada isómeros respecto a ellos.

Como radicales alquilénicos típicos representados en la fórmula estructural, figuran el metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y los correspondientes isómeros de cadena ramificada.

Los radicales alcanóilos indicados en la fórmula expuesta, son por ejemplo el formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, heptanoilo y los correspondientes grupos de cadena ramificada.

La característica notable de los



10

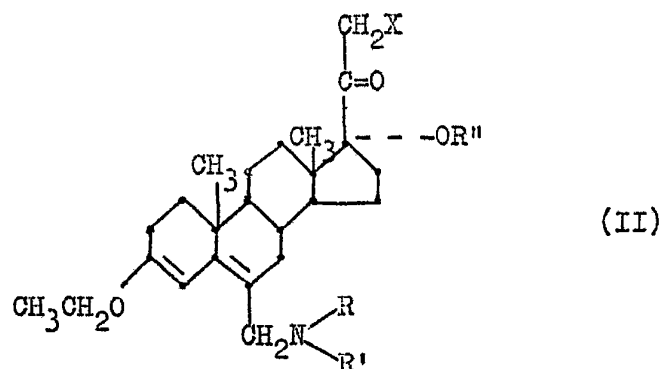
- nuevos compuestos activos de esta invención es su configuración farmacológica. Pueden emplearse útilmente como analgésicos, es decir sustancias capaces de aliviar el dolor. Este efecto de las presentes composiciones es particularmente sorprendente debido a su carácter específico en relación con la estructura del ingrediente activo implicado. Específicamente, algunos 6-(N,N-aminometil-disustituído)esteroides estrechamente relacionados, por ejemplo los que carecen del sustituyente 3-etoxi-, no muestran la elevada potencia analgésica de los ingredientes activos de fórmula (I) como se evidencia en la Tabla II. Además, los presentes compuestos carecen de ciertos aspectos indeseables de la morfina. Por ejemplo, como se indica en las siguientes páginas, una especie representativa de esta invención, el hidrocloreuro de 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, muestra una influencia sustancialmente menor sobre el ritmo respiratorio, en relación con la morfina. Se ha observado también, sorprendentemente, que la citada especie representativa posee actividad anti-histamínica, como se demuestra por su respuesta anti-histamínica, sobre el ileo del conejillo de Indias, en oposición a la falta de producción de tal respuesta por el hidrocloreuro de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona.

La presente invención se relaciona también con nuevas 17-oxigenada-3-etoxi-21(discrecionalmente sustituida)-6-(aminometil-disustituído)pregna-2,5-dien-20-onas analgésicas de la siguiente

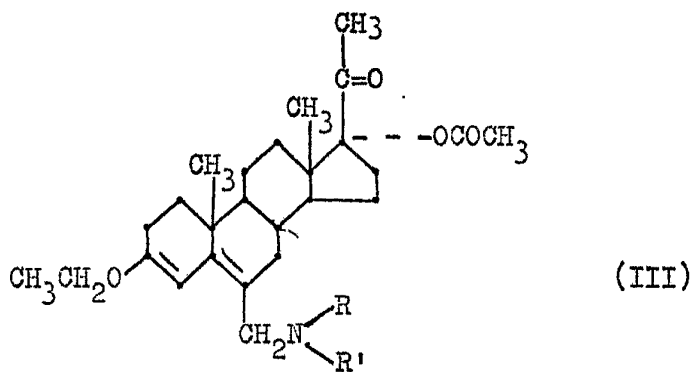


1968

fórmula general:

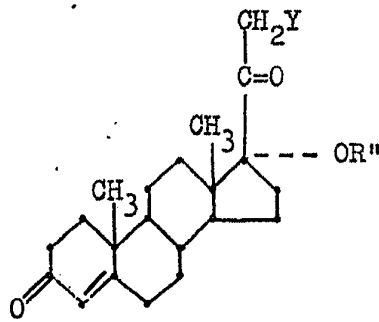


en la que R y R' son como se definen anteriormente;
 X puede ser un sustituyente cloro, fluor, o acetoxi;
 R'' es acetilo, cuando X es un sustituyente cloro o
 5. fluor; y R'' es hidrógeno o un radical acetilo cuando
 X es un grupo acetoxi, y también las de la siguiente
 fórmula general:



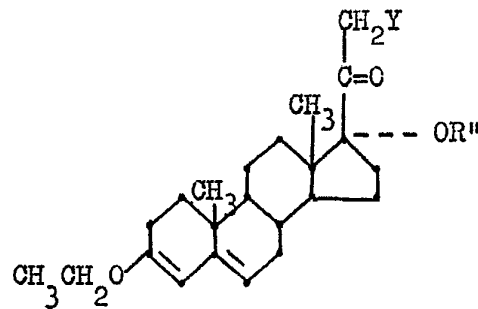
en la que R y R' son miembros no idénticos, seleccio-
 nados del grupo consistente en radicales alquilo, al-
 10. canoílo y alcanoilalquilenó.

Las citadas 17-oxigenada-3-etoxi-
 6-(dialquilaminometil)-pregna-3,5-dien-20-onas de fór-
 mula (I) en la que R y R' se limitan a radicales al-
 quilo, se preparan a partir de los correspondientes
 15. materiales de partida 3-ceto- Δ^4 de fórmula general:



(IV)

- en la que R'' e Y son como se definen anteriormente, por los métodos descritos en la patente estadounidense nº 3.084.159, concedida el 2 de abril de 1.963, y en Burn y colaboradores, Tetrahedron, 21, 569 (1965).
5. Así, los materiales de partida de fórmula (IV) se ponen en contacto con ortoformato etílico y etanol en un adecuado disolvente tal como dioxano, en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido p-tolueno sulfónico o ácido sulfúrico, para producir los correspondientes éteres 3-etil-enólicos de fórmula general:
- 10.



(V)

- Tal procedimiento se ejemplifica mediante la reacción de 17 α -acetoxi-21-fluorpregn-4-eno-3,20-diona en dioxano con ortoformato etílico y etanol, en presencia de ácido p-toluenosulfónico,
15. para producir 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluorpregna-3,5-dien-20-ona.

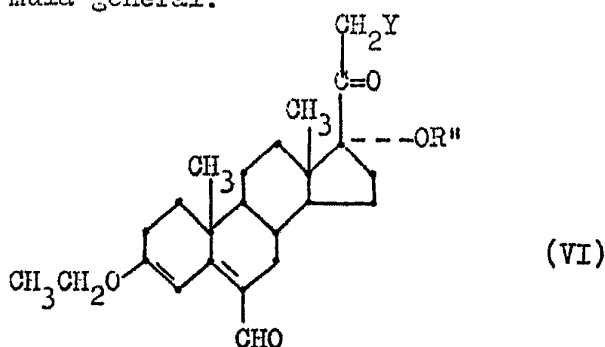
Los éteres 3-etil-enólicos de fór



- mula (V) se convierten luego en los adecuados compuestos δ -dialquilaminometílicos de fórmula (I) en la que R y R' se limitan a radicales alquilo, con el reactivo de Vilsmeier bajo condiciones anhidras, para producir el correspondiente compuesto intermedio imínico, seguido de reducción de dicho compuesto intermedio imínico. En la anterior exposición de la presente reacción, como resultará evidente para los expertos en el arte, el reactivo de Vilsmeier es preferiblemente un complejo consistente en una formamida tal como dimetilformamida, combinada con un reactivo ácido, tal como oxicloloruro de fósforo o fosgeno; se establecen adecuadas condiciones anhidras mediante el uso de disolventes orgánicos no hidroxílicos anhidros, especialmente dicloruro etilénico y cloruro metilénico; y adecuados agentes reductores incluyen hidruros e hidruros organometálicos de boro y aluminio, por ejemplo borohidruros metálicos alcalinos, especialmente borohidruro lítico. Otros adecuados agentes reductores incluyen derivados diboranos y mono- y dialquílicos de borano y sus complejos con bases tales como piridina. Esta conversión se ilustra específicamente mediante la reacción de 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluorpregna-3,5-dien-20-ona con fosgeno y dimetilformamida en cloruro de metileno, reduciéndose el producto intermedio imínico resultante con borohidruro de litio para producir 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetil-aminometilpregna-3,5-dien-20-ona.
- Como variante, los compuestos de fórmula (I), en la que R y R' son radicales alquilo,
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



- pueden prepararse a partir de los correspondientes éteres 3-enólicos de la fórmula (V) anterior. El tratamiento del éter 3-enólico con un agente de formación que no modifique el sistema conjugado, proporciona el correspondiente derivado 6-formilo de fórmula general:
- 5.



- en la que R'' e Y son como anteriormente se definen. Este procedimiento, que se describe en general en la patente estadounidense nº 3.114.750 y en el artículo de revista, con ella relacionado, de Burn y colaboradores, Tetrahedron, 20, 597 (1964), implica la reacción de los éteres 3-enólicos antes mencionados, con el reactivo de Vilsmeier anteriormente descrito, seguido de la hidrólisis del compuesto intermedio imínico resultante, para producir el correspondiente derivado 6-formilo de fórmula (VI). De esta manera, se pone en contacto 17 α -acetoxi-3-etoxipregna-3,5-dien-20-ona con fosgeno y dimetil-formamida en dicloruro etilénico y el producto intermedio imínico resultante, se hidroliza con acetato sódico en metanol acuoso, produciéndose así 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-formilpregna-3,5-dien-20-ona.
- 10.
- 15.
- 20.



- La aminación reductora de dicho - derivado 6-formilo usando una amina primaria e hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbón vegetal,
5. proporciona el correspondiente 6-(N-alquilaminometil) pregnadieno. Este último compuesto se hace reaccionar luego con un haluro alquílico para producir el correspondiente 6-(N,N-dialquilaminometil)-pregnadieno, en el que los grupos N-alquílicos pueden ser iguales o diferentes. Así, por ejemplo, cuando se agita
10. la citada 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-formilpregna-3,5-dien-20-ona con metilamina en una atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de paladio, se produce 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-metilaminometilpregna-3,5-
15. dien-20-ona. La reacción de ésta última con yoduro etílico en acetona, produce pues la 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-etil-N-metil-aminometil)pregna-3,5-dien-20-ona.

- Los 6-(N-alcanoil-N-alquilaminometil)esteroides de fórmula (I) se preparan mediante -
20. reacción del correspondiente 6-(N-alquilaminometil) pregnadieno con un anhídrido o haluro de un ácido alcanoico, preferiblemente en presencia de un adecuado aceptor de ácido, tal como piridina o trietilamina.
25. De esta manera se convierte la 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-metilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona en 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-acetil-N-metilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona, mediante reacción con anhídrido acético en piridina.

30. Cuando se usa una hidroalquilami-



1900

- na en el citado procedimiento de aminación reductora, se producen los correspondientes derivados 6-hidroxialquilaminometílicos. La acilación de estos últimos compuestos con un anhídrido o haluro de un ácido alcanoico de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito, tiene por resultado los derivados 6-(N-alcanoil-N-alcanoiloxialquilamino-metilicos). -
5. Estos procedimientos se ilustran específicamente mediante la reacción de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-formilpregna-3,5-dien-20-ona con 2-hidroxietilamina en una atmósfera de hidrógeno, utilizando un catalizador de paladio sobre carbón al 5%, y acilación del derivado 6-(N-2-hidroxietilaminometílico)resultante con anhídrido acético en piridina, para producir 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-acetil-N-2-acetoxietilaminometil-pregna-3,5-dien-20-ona.
- 10.
- 15.

Como variante, los compuestos de fórmula (I) en los que R" es un átomo de hidrógeno - pueden prepararse mediante la hidrólisis selectiva del correspondiente compuesto 17 α -acetoxi. Esta hidrólisis selectiva puede llevarse a cabo convenientemente en un alcohol de inferior peso molecular como disolvente, con una fuerte base inorgánica tal como hidróxido potásico.

20.

El ingrediente activo a utilizar en las nuevas composiciones de esta invención pueden usarse en forma de amina libre o de una sal de adición ácida o cuaternaria, farmacéuticamente aceptable, de la misma. El término "sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable", tal como aquí se em-

25.

30.



- plea, incluye cualquier sal que sustancialmente no sea más tóxica que un equivalente molecular del 6-(N,N-aminometil-disustituído)pregnadieno, del que de riva, cuando se mide en el mismo huésped mamífero,
5. usando el mismo método de administración, vehículo, etc. Estas sales se producen fácilmente mediante neutralización de la amina con el adecuado ácido o mediante alquilación con un haluro o sulfato alquí-
lico. Ejemplos específicos son el hidrocloruro, hi-
drobromuro, sulfato, nitrato, fosfato, lactato, as-
corbato, oxalato, succinato, maleato, tartrato, ci-
trato, acetato, malato, propionato, metocloruro, me-
tobromuro, metoyoduro, metosulfato, etoyoduro, etosul-
fato, etc.
- 10.
15. Las nuevas composiciones de esta invención contienen los ingredientes activos junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como aquí se emplea con referencia a las composiciones
de esta invención, se refiere a un sólido o líquido
compuesto de una sola sustancia o de una serie de -
ellas, que pueden ser sólidas, líquidas, o una combi-
nación de sólidos y líquidos, cada uno de los cuales
es menos tóxico que un peso igual del ingrediente -
activo presente en la composición, cuando se mide en
el mismo huésped mamífero, usando el mismo método de
administración, vehículo, etc. La concentración de
ingredientes activo en la composición no es crítica,
pero por economía de preparación deberá ser por lo -
menos del 0,5% en peso y preferiblemente del 1 al -
30.



10 01

- 80%. Estas composiciones pueden administrarse oral o parentéricamente. Para su administración oral, - son adecuadas las tabletas, pastillas, cápsulas, grgeas, píldoras y polvos, mientras que las soluciones acuosas y no acuosas, o suspensiones, son adecuadas para la administración parentérica. Aceptables vehículos farmacéuticos están ejemplificados por cápsulas de gelatina, azúcares tales como lactosa o sacarosa, féculas tales como de maíz o de patata, derivados celulósicos tales como carboximetil celulosa, sódica, etilcelulosa, metilcelulosa o ftalato-acetato de celulosa, gelatina, talco, fosfatos cálcicos - tales como fosfato dicálcico o tricálcico, sulfato sódico, sulfato cálcico, polivinilpirrolidona, acacia, alcohol polivinílico, ácido esteárico, estearatos de metales alcalinotérreos, tales como estearato magnésico, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma, -
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- agua, agar, ácido algínico, alcohol bencílico, salina isotónica y solución neutralizadora de fosfato, así como otras sustancias compatibles atóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas.

El método de esta invención para la producción de un efecto analgésico en mamíferos, comprende la administración de una nueva composición presente que contenga una proporción terapéuticamente efectiva del ingrediente activo. El término "proporción terapéuticamente efectiva" se define como la proporción de ingrediente activo que produce un efec



10 OCT. 1968

- to analgésico, es decir que alivia el dolor. Para un sujeto particular, la proporción efectiva de ingredientes activo a emplear variará con el sujeto en cuestión, la intensidad del dolor, la vía de administración y el particular ingrediente activo usado.
5. La proporción terapéuticamente efectiva de un particular ingrediente activo puede determinarse comparando su potencia con la de un patrón conocido, del que se conoce la dosificación terapéutica. Los ingredientes
10. activos de esta invención fueron ensayados y comparados con analgésicos conocidos en el ensayo que seguidamente se expone, adaptado del descrito por Eckhardt y colaboradores, Proc., Soc., Exp. Biol. N.Y., 98, 186 (1958).
15. Se trata oral o subcutáneamente un grupo de 10 ratones machos y hembras de la raza Swiss-Webster, con la dosis seleccionada del compuesto de ensayo suspendida en agua, con ayuda de un 10% de goma de acacia, mientras que un grupo similar de 10
20. ratones de control se trata con el vehículo solamente. Una hora después del tratamiento, se inyectan los animales intraperitonealmente con 0,2 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 0,5%. En los animales de control esta última inyección produce un peculiar
25. "síndrome de contorsión", que se define con un estiramiento, torsión hacia un lado, estiramiento de una pata trasera, "succión" del abdomen y ligero opistótonos, de manera que la superficie ventral del ratón
30. toca el suelo. Durante el período de 15 minutos que sigue a la administración del ácido clorhídrico, se



observan los animales para en cuanto a indicacion del síndrome de contorsión. Se considera activo un compuesto si se impide tal síndrome por lo menos en un 20% de los animales. La ED₅₀ se define como la dosis

5. que impide la contorsión en un 50% de los animales.

Se obtuvieron los siguientes resultados en el anterior ensayo:

TABLA I

ED₅₀ (mg/kg peso cuerpo)

<u>Compuesto</u>	<u>Oral</u>	<u>Subcutánea</u>
17�-acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	16	---
Hidrocloruro de 17�-acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	15	8,4
17�-acetoxi-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	33	19
Oxalato de 17�-acetoxi-21-cloro-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona semihidrato	---	27
Yoduro de 17�-acetoxi-3-etoxi-6-trimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona semihidratado (descrito en la patente estadounidense n� 3.228.933.	27	---
17�-acetoxi-3-etoxi-6-(N-etil-N-metil-aminometil)pregna-3,5-dien-20-ona)	27	---
21-acetoxi-3-etoxi-17�-hidroxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	41	---
Oxalato de 17�,21-diacetoxi-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona monohidratada	35	---
17�-acetoxi-3-etoxi-6-(N-acetil-N-metilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona	50	---



17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-acetil-N-2-acetoxietilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona	35	--
Sulfato de morfina	8,5	1,0
Hidrocloruro de meperidina	--	24
Fosfato de codeína	--	31

- Se vé por consiguiente, por los anteriores datos, que el hidrocloruro de 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, por ejemplo, posee una ED₅₀, cuando se
5. administra oralmente, de 15 mg por kg de peso del cuerpo, en comparación con el sulfato de morfina, que posee una ED₅₀ de 8,50 mg/kg de peso del cuerpo, tras su administración oral. Es evidente que el citado hidrocloruro amínico es aproximadamente de una
10. potencia igual a la mitad de la del sulfato de morfina y por consiguiente debería administrarse oralmente en una dosis doble para conseguir la analgesia en un sujeto particular. Los compuestos de esta invención, incluyendo al hidrocloruro de 17 α -a-
15. cetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, son, sin embargo, sorprendentemente ventajosos respecto al sulfato de morfina en virtud de la mayor separación de actividades analgésicas y respiratorio-depresivas poseídas por los primeros.
20. Además, la sal amínica antes mencionada carece de las propiedades de hábito características del sulfato de morfina. La falta de propiedades de hábito fué determinada por el fallo del compuesto mencionado en cuanto a suprimir señales de abstinencia en
25. monos dependientes de la morfina, al administrarse subcutáneamente en dosis de 1, 2, 4, 8 y 16 mg por



kg de peso del cuerpo.

- Un ingrediente activo especialmente preferido de la presente invención es la 17α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, junto con sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular el hidrocloruro antes mencionado. La pronunciada potencia analgésica de este compuesto es extremadamente sorprendente en vista de la falta de tal actividad en compuestos estrechamente relacionados, es decir los correspondientes éteres enólicos metílicos, n-propílicos, y n-butílicos. Esta sorprendente e inesperada actividad característica queda demostrada por datos obtenidos de una modificación del ensayo analgésico antes mencionado;
5. en dicho ensayo modificado, se observaron siete pares de ratones, en los que uno de cada par había sido tratado subcutáneamente con el compuesto de ensayo, por dos observadores imparciales y se llegó a una conclusión en cuanto a la identidad del ratón -
10. tratado. Se califica un compuesto de activo si no hay más de 3 identificaciones incorrectas del total de 14 observaciones, resultado que es estadísticamente significativo al nivel del 0,05. La D.E.M. se define como la dosis efectiva mínima. En tal ensayo se obtuvieron los siguientes datos:
15. 20. 25.



T A B L A II

<u>Compuesto</u>	<u>D.E.M. (mg/kg peso cuerpo)</u>
Hidrocloruro de 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	1,25
Oxalato de 17 α -acetoxi-3-metoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona - monohidratado	Inactiva a 50
Oxalato de 17 α -acetoxi-3-n-propoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	Inactiva a 50
Oxalato de 17 α -acetoxi-3-n-butoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	Inactiva a 50
Oxalato de 17 α -n-butiroxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	50
17 α -acetoxi-3-etoxi-5-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	15
Hidrocloruro de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona	12,5

Al compararse las potencias anteriormente descritas con la dosis conocida, clínicamente efectiva, del sulfato de morfina, es decir de 10 a 15 mg, es evidente que los ingredientes activos de esta invención deben administrarse en dosis de 20 a - 1000 mg.

La invención quedará más plenamente expuesta con los ejemplos que a continuación se ofrecen; estos ejemplos se indican exclusivamente a título ilustrativo, debiéndose entender que la invención no ha de considerarse limitada, tanto en su espíritu como en su ámbito, por los detalles contenidos



1968

en ellos, pues resultarán evidentes para los expertos en el arte muchas modificaciones, tanto en lo que respecta a materiales como a métodos, por la presente - descripción. En los citados ejemplos, las temperaturas se indican en grados centígrados (°C). Las cantidades de los materiales se expresan en partes en peso, salvo indicación en contrario.

Ejemplo 1

10. A una suspensión de 25 partes de 17 α -acetoxi-21-fluorpregn-4-eno-3,20-diona con 260 partes de dioxano, 45 partes de ortoformato etílico y 20 partes de etanol anhidro, se añaden 0,5 partes de ácido p-toluenosulfónico. Al cabo de 40 minutos, se añaden 5 partes de piridina a la mezcla de reacción. Luego se precipita el producto crudo por dilución con agua y se aísla el sólido resultante mediante filtración, se purifica luego por trituración con etanol que contiene una pequeña proporción de piridina, produciéndose así 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluorpregna-3,5-dien-20-ona, que funde a 122-135° aproximadamente.

25. El empleo de cantidades equivalentes moleculares de 17 α -acetoxi-21-cloropregn-4-eno-3,20-diona; 21-acetoxi-17 α -hidroxi-pregn-4-eno-3,20-diona y 17 α ,21-diacetoxipregn-4-eno-3,20-diona, en lugar de la 17 α -acetoxi-21-fluorpregn-4-eno-3,20-diona, en un procedimiento análogo al del párrafo precedente, produjo, respectivamente: 17 α -acetoxi-21-cloro-3-etoxipregna-3,5-dieno-20-ona, con punto de fusión de 110-118° aproximadamente; 21-acetoxi-3-etoxi-



10 OCT 1968

17 α -hidroxipregna-3,5-dien-20-ona, con punto de fusión de 155-160 $^{\circ}$ aproximadamente; y 17 α ,21-diacetoxi-3-etoxipregna-3,5-dien-20-ona, con punto de fusión de 110-115 $^{\circ}$ aproximadamente.

5.

Ejemplo 2

A una mezcla fría de 2,93 partes de pentacloruro de antimonio con 11,5 partes de 1,1,2-triclorotrifluoretano, se añaden 1,1 partes de cloruro de n-butirilo y la masa blanca que se forma se disuelve, al cabo de 15 minutos, en 12,5 partes de nitrometano. A la mezcla resultante se añade 1 parte de 21-fluor-17 α -hidroxipregn-4-eno-3,20-diona y se guarda la mezcla de reacción a 0-5 $^{\circ}$ durante 30 minutos aproximadamente y luego, a temperatura ambiente, durante unos 45 minutos. Al cabo de este tiempo, se vierte la mezcla en una solución acuosa consistente en 10 partes de acetato sódico en 20 partes de agua y se agita la mezcla resultante durante unos 30 minutos. Luego se extrae con cloroformo y la capa clorofórmica se separa, se lava con bicarbonato sódico acuoso, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra para producir, en forma de aceite, 17 α -n-butiroxi-21-fluoropregn-4-eno-3,20-diona.

25.

Al sustituirse una cantidad equivalente de 17 α -n-butiroxi-21-fluorpregn-4-eno-3,20-diona en el procedimiento del ejemplo 1, se produce 17 α -n-butiroxi-3-etoxi-21-fluorpregna-3,5-dien-20-ona, que funde a 90 $^{\circ}$ aproximadamente.

Ejemplo 3

30.

El empleo de una cantidad equivalen



te de 17 α -acetoxipregn-4-eno-3,20-diona en el procedimiento del ejemplo 1, tiene por resultado 17 α -acetoxi-3-etoxipregna-3,5-dien-20-ona, que funde a 138-143 $^{\circ}$ aproximadamente.

5. A una solución fría de 13 partes de dimetilformamida en 75 partes de dicloruro etilénico se añade una solución de 12 partes de fosgeno - en 183 partes de dicloruro etilénico. A la mezcla - resultante se añade luego una solución de 36 partes
10. de 17 α -acetoxi-3-etoxipregna-3,5-dien-20-ona en 313 partes de dicloruro etilénico, que contienen 3 partes de piridina. La mezcla de reacción resultante se deja calentar a temperatura ambiente durante un período de 1,5 horas aproximadamente, agitándose luego duran
15. te unos 10 minutos con una solución acuosa que contiene 48 partes de acetato sódico en 900 partes de agua. Al término de este tiempo, se añaden aproximadamente 160 partes de metanol y se continúa la agitación durante 10 minutos adicionales. Luego se divide esta
20. mezcla entre agua y éter y la capa etérea se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra hasta su sequedad, para producir un residuo oleoso. La cristalización de este residuo en acetona-pentano proporciona el producto crudo, que
25. funde a 120-125 $^{\circ}$ aproximadamente. Una ulterior purificación mediante recristalización en acetona-pentano, produce 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-formilpregna-3,5-dien-20-ona, que funde 123-127 $^{\circ}$ aproximadamente, con descomposición, y exhibe un máximo de absorción ultravioleta a 321,5 milimicras aproximadamente, con un coefi
- 30.



ciente de extinción molecular de 14.700 aproximadamente.

Ejemplo 4

- A una solución de unas 3 partes -
5. de dimetilformamida en unas 130 partes de cloruro metilénico, se añade en porciones una solución de 1,5 partes de fosgeno en 30 partes de cloruro metilénico y, después de agitar durante unos 10 minutos, se añade una solución de 3 partes de 17 α -acetoxi-3-etoxi-
 10. 21-fluorpregna-3,5-dien-20-ona en 40 partes de cloruro de metileno que contienen aproximadamente 0,4 partes de piridina. Pasados unos 10 minutos, se añade a esta solución roja una mezcla de 0,4 partes de borohidruro de litio con 14 partes de tetrahidrofurano.
 15. La mezcla de reacción se vierte luego en agua y la capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico anhídrido, se evapora luego hasta sequedad para producir, en forma de aceite, 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-
 20. fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona cruda. La capa acuosa se concentra aproximadamente a la mitad de su volumen y luego se enfría para inducir cristalización del borano 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-
 25. fluoro-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, que funde a 235 $^{\circ}$ aproximadamente, con descomposición. Este material se disuelve en piridina y la solución resultante se calienta a unos 90 $^{\circ}$ durante 2 horas aproximadamente, dejándose reposar luego a temperatura ambiente durante unas 16 horas. La dilución de esta
 30. solución con agua tiene por resultado la precipitación del producto crudo, que se recoge por filtración



- y se purifica mediante recristalización en etanol acuoso para producir 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona pura, que funde a 152-153 $^{\circ}$ aproximadamente y exhibe un máximo de absorción ultravioleta, en metanol, a 252 milimicras aproximadamente, con un coeficiente de extinción molecular de 21.000 aproximadamente.
- 5.
- Esta última amina se disuelve en éter anhidro y se añade una solución etérea de ácido clorhídrico isopropanólico. La sal precipitada se recoge por filtración y se seca, recristalizándose luego en acetona para producir el hidrocloreto de 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, que funde a 223-225 $^{\circ}$ aproximadamente y muestra un máximo de absorción ultravioleta a 255 milimicras aproximadamente, con un coeficiente de extinción molecular de 19.900 aproximadamente.
- 10.
- 15.
- Empleando una cantidad equivalente de 17 α ,21-diacetoxi-3-etoxi-pregna-3,5-dien-20-ona en el anterior procedimiento, se obtiene, después de una reacción con ácido oxálico, oxalato de 17 α , 21-diacetoxi-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona monohidratado, que funde a 110-120 $^{\circ}$ aproximadamente.
- 20.
- 25.
- Al emplearse una cantidad equivalente de 21-acetoxi-3-etoxi-17 α -hidroxipregna-3,5-dien-20-ona en el procedimiento anterior, se produce, tras una recristalización en etanol anhidro que contiene una pequeña cantidad de piridina, 21-acetoxi-3-etoxi-17 α -hidroxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-
- 30.

10 OCT. 1968



20-ona, que funde 195-197° aproximadamente.

Al emplearse una cantidad equivalente de 17 α -n-butiroxi-3-etoxi-21-fluopregna-3,5-dien-20-ona en el procedimiento anterior, se produce

5. 17 α -n-butiroxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona como la sal oxalato, que funde a 148-150° aproximadamente.

Al emplearse una cantidad equivalente de dietilformamida en lugar de la dimetilformamida en el procedimiento anterior, se produce

10. 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dietilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona.

Ejemplo 5

A una solución de 1 parte de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona en 50 partes de éter, se añade un exceso de ácido clorhídrico etéreo y el precipitado resultante se recoge por filtración y se seca para producir el hidrócloruro de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, que funde 196-200° aproximadamente, con descomposición, y muestra un máximo de absorción ultravioleta a 254 milimicras aproximadamente, con un coeficiente de extinción molecular de -

15. 19.200 aproximadamente.

20.

25. Ejemplo 6

Al emplearse una cantidad equivalente de 17 α -acetoxi-21-cloro-3-etoxipregna-3,5-dien-20-ona en el procedimiento del ejemplo 4, se produce

17 α -acetoxi-21-cloro-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona. La reacción de esta amina con -

30.



10 OCT

ácido oxálico produce oxalato de 17 α -acetoxi-21-clo-ro-3-etoxi-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona senihidratado, que funde a 175-178 $^{\circ}$ aproximadamente, con descomposición.

5.

Ejemplo 7

- Se agita con hidrógeno una solución de 5,7 partes de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-formilpregna-3,5-dien-20-ona en unas 200 partes de una solución al 10% en volúmen de metilamina en etanol anhidro, en presencia de 0,57 partes de catalizador de paladio sobre carbón vegetal al 5%, a temperatura ambiente y a una presión de unas 3 atmósferas, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se despoja de disolvente mediante destilación bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La cristalización de este material en acetona acuosa produce 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-metilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, que funde a 157-158 $^{\circ}$ aproximadamente y muestra un máximo de absorción ultravioleta a 253 milimicras aproximadamente, con un coeficiente de extinción molecular de 20.500 aproximadamente.
- 10.
- 15.
- 20.

- A una solución de 4,4 partes de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-metilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona en acetona, se añade 0,8 partes de yoduro etílico y se deja reposar esta mezcla de reacción a temperatura y presión ambiente durante 1 hora aproximadamente. Al cabo de este tiempo, se coloca en un recipiente de reacción sellado y se calienta aproximadamente a 58 $^{\circ}$ durante unas 3 horas. La concentración
- 25.
- 30.



- de la solución resultante hasta sequedad proporciona un residuo que se extrae con éster. A esta solución etérea se añade ácido oxálico y el precipitado resultante se recoge por filtración para dar oxalato de -
5. 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-etil-N-metilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona. Este material se disuelve en una mezcla de metanol y agua, neutralizándose luego con bicarbonato sódico. La amina libre resultante se purifica por recristalización en acetona acuosa, para
10. dar 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-etil-N-metilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona pura, que funde a 141-142° - aproximadamente y muestra un máximo de absorción ultravioleta a 252,5 milimicras, con un coeficiente de extinción molecular de 21.000 aproximadamente.

15. Ejemplo 8

- Se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 16 horas una mezcla que contiene 25 partes de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-metilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona, 220 partes de anhídrido acético y 300 partes de piridina. Al cabo de este tiempo se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad para dar un residuo que se purifica por recristalización en acetona-hexano, produciendo así 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-acetil-N-metil-aminometil)pregna-3,5-
20. dien-20-ona, que funde a 158-160° aproximadamente y muestra un máximo de absorción ultravioleta a unos - 250 milimicras, con un coeficiente de extinción molecular de 21.400 aproximadamente.

- Al emplearse una cantidad equivalente de anhídrido propiónico en el anterior procedi
- 30.



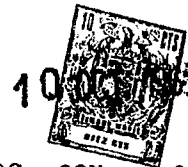
10 OCT 1936

miento, se produce 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-propionil-N-metilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona.

Ejemplo 9

Se agita con hidrógeno una mezcla

5. que contiene 7 partes de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-formilpregna-3,5-dien-20-ona, 25 partes de hidroxietilamina, 160 partes de etanol anhidro, y 0,7 partes de catalizador de paladio sobre carbono al 5%, a temperatura ambiente y a una presión de 3 atmósferas aproximadamente, hasta que cesa la absorción de hidrógeno.
10. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado es parcialmente concentrado y luego diluido con agua. El producto precipitado resultante se disuelve en éter y se le añade ácido oxálico, formándose así, el oxalato crudo, que se purifica por recristalización en etanol anhidro, para dar oxalato de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-2-hidroxietilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona, que funde a 204-206 $^{\circ}$ aproximadamente.
15. Se deja reposar a temperatura ambiente, durante unas 16 horas, una solución que contiene 1,55 partes de oxalato de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-2-hidroxietilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona, 23 partes de piridina y 25 partes de anhídrido acético.
20. Al cabo de dicho tiempo, se diluye la mezcla con agua y se recoge el precipitado resultante por filtración y se purifica por recristalización en éter-hexano, para dar 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-acetil-N-2-acetoxietilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona, que funde de aproximadamente a 123-125 $^{\circ}$ y exhibe un máximo de
- 25.
- 30.



absorción ultravioleta a 251 milimicras, con un coefi-
ciente de extinción molecular de 22.800 aproximada-
mente.

5. La sustitución de una cantidad -
equivalente de 3-hidroxi-propilamina en el anterior -
procedimiento proporciona 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-
3-hidroxi-propilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona.

10. La sustitución de cantidades equi-
valentes de 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-3-hidroxi-propi-
laminometil)pregna-3,5-dien-20-ona y anhídrido pro-
piónico en el procedimiento anteriormente descrito,
dá 17 α -acetoxi-3-etoxi-6-(N-propionil-N-3-propionoxi-
propilaminometil)pregna-3,5-dien-20-ona.

Ejemplo 10

15. Seguidamente se indica un ejemplo
típico de una composición analgésica que contiene un
ingrediente activo de la presente invención.

20. Se obtienen 10.000 tabletas, cada
una de las cuales contiene 25 mg de 17 α -acetoxi-3-
etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-
ona, mezclando íntimamente los componentes en las pro-
porciones indicadas:

<u>Componente A</u>	<u>Gramos</u>
Hidrocloruro de 17 α -acetoxi-3-etoxi-21- fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien- 20-ona	2.500
Lactosa	10.500-21.000
Fécula de Maiz	400- 9.000
Metilcelulosa	300- 900
<u>Componente B</u>	
Agua	3.700- 6.000
<u>Componente C</u>	
Estearato magnésico	120- 500

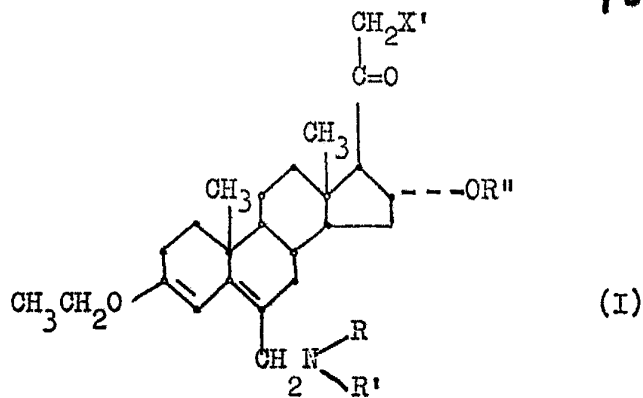
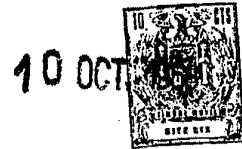


Para producir una mezcla en polvo, se mezclan íntimamente los Componentes A, se desmenuzan, vuelven a mezclar y luego se granulan con el Componente B. La mezcla resultante es cernida, seca da y cernida de nuevo. Luego se añade el Componente C y se mezcla íntimamente la totalidad, La mezcla resultante es comprimida en forma de tabletas, cada una de las cuales pesa aproximadamente 200-300 mg y contiene 25 mg de hidrocioruro de 17 α -acetoxi-3-etoxi-21-fluor-6-dimetilaminometilpregna-3,5-dien-20-ona.

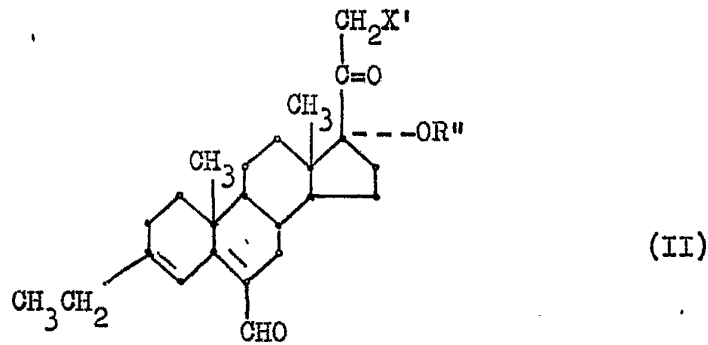
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 17-OXIGENADA-3-ETOXI-6-(AMINOMETIL-DISUSTITUIDO) PREGNA-3,5-DIEN-20-ONAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1^a.- Procedimiento de preparación de 17-oxigenada-3-etoxi-6-(aminometil-disustituido)pregna-3,5-dien-20-onas, de fórmula general,



- en la que R y R' pueden ser radicales alquilo, alcoílos o alcanoilalquilenos, X' puede ser un átomo de hidrógeno o un sustituyente cloro, fluoro o acetoxilo, R'' es acetilo cuando X' es un sustituyente cloro o fluoro: R'' es hidrógeno o un radical acetilo cuando X' es un grupo acetoxilo y R'' puede ser también acetilo cuando X' es hidrógeno y R y R' son funciones no idénticas, caracterizado porque comprende la amina reductora de un compuesto de fórmula general,
- 5.



10. en la que R'' y X' son como se definen anteriormente, empleando una amina primaria y oxígeno molecular en presencia de un catalizador de hidrogenación, para producir el correspondiente 6- \overline{N} -(monosustituído)-amino-metilpregnadieno.



2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se alquila con un haluro de alquilo, el 6- \overline{N} -(monosustituído)-aminometilpregnadieno.

5. 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se acila, con un ácido alcanoico anhídrido o haluro, el 6- \overline{N} -(monosustituído)-aminometilpregnadieno.

10. 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se acilan los productos 6-hidroxialquilaminocétílicos procedentes de la aminación reductora.

15. 5ª.- Procedimiento de preparación de 17-oxigenada-3-eteri-6-(aminometil-disustituído)pregna-3,5-dien-20-onas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10 OCT. 1968

Madrid,

G.D. SEMPLE & CO.,

L. GOMEZ ACEBO Y MARTEL
E.I.C. S.A.