

408509



408509

P.-52.497

25 104-871
"Anaesthetics 16"

Int. Cl. C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-ALFA-
HIDROXI-19-NOR-5-ALFA-PREGNANO-11,20-DIONA"
(Clase Internacional C07c)

408509



Esta invención se refiere a mejoras introducidas en esteroides que tienen actividad anestésica, o en relación con los mismos, y a composiciones farmacéuticas basadas en ellos.

Se sabe desde hace mucho tiempo que varios esteroides dan lugar a una profunda depresión del sistema nervioso central y actúan farmacodinámicamente como anestésicos o hipnóticos. Estos compuestos han sido objeto de considerable estudio en un intento de encontrar anestésicos que sustituyan a sustancias tales como tiopentona sodio usadas normalmente, pero acompañadas, como es sabido, por cierto grado de peligro o de inconvenientes. La bibliografía muestra que a este respecto se han estudiado muchísimos esteroides. Se encontrarán revisiones y discusiones de algunos de los trabajos efectuados en, por ejemplo, "Methods in Hormone Research" ("Métodos en la investigación de hormonas") (Editada por Ralph I Dorfman, Vol III, Parte A, Academic Press, Londres y Nueva York, 1964, págs. 415-475); Z. H. Witzel, Hormon-Fermentforsch 1959, 10, 46-74; H. Selye, Endocrinology, 1942, 30, 437-453; S. K. Figdor y otros, J. Pharmacol, Exptl, Therap. 1957, 119, 299-309, y Atkinson y otros, J. Med. Chem. 1965, 8, 426-432.

Una revisión completa de la bibliografía permite ver que los esteroides anestésicos poseen en general poca actividad y/o largos períodos de inducción. Con estos



compuestos se han observado una variedad de efectos secundarios indeseables, tales como la parestesia y daños en las venas. Muchos compuestos esteroides que tienen acción anestésica son también de poca solubilidad, y por ello
5 gran parte de la investigación se ha dirigido hasta ahora a la introducción de grupos solubilizantes en estos esteroides, por ejemplo por formación de ésteres parciales con ácidos di- o polibásicos. Los esteroides anestésicos son
10 generalmente derivados de pregnano relativamente sencillos, frecuentemente hidroxilados en la posición 3-, habiendo sido la tendencia general en este último caso estudiar los compuestos hidroxilados en 3 beta- más bien que los compuestos hidroxilados en 3 alfa-.

Como resultado del estudio prolongado de numerosos esteroides que muestran actividad anestésica, se ha comprobado en la invención que la 3-alfa-hidroxi-19-nor-5-alfa-pregnano-11,20-diona (denominado en adelante en la Memoria "esteroide I") tiene propiedades muy notables como
15 anestésico.

20 El esteroide I es un nuevo compuesto y constituye uno de los aspectos de la invención.

El esteroide I es altamente activo como anestésico, y sus propiedades anestésicas son comparables a las de su correspondiente compuesto metilado en posición
25 10-, la 3-alfa-hidroxi-5-alfa-pregnano-11,20-diona. Sin



408509

embargo, el esteroide I tiene de hecho una ventaja sorprendente comparado con este último compuesto, ya que no muestra toxicidad hasta que se alcanzan dosis mucho más elevadas. En algunos casos, se ha comprobado que la dosis tóxica mínima del esteroide I es aproximadamente cuatro veces más alta que la del correspondiente compuesto metilado en posición 10-.

El esteroide I puede considerarse como un sedante del sistema nervioso central, y de este modo, además de su uso como anestésico puede usarse, en dosis adecuadas, como hipnótico o sedante.

El esteroide I puede ser formulado como sea oportuno, siguiendo prácticas farmacéuticas conocidas en general (incluyendo las veterinarias), con ayuda de uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Para fines anestésicos, el esteroide se administrará por inyección, y por tanto uno de los aspectos de la invención comprende composiciones anestésicas para administración parenteral, que comprenden el esteroide I en un vehículo aceptable desde el punto de vista parenteral.

El esteroide I tiene poca solubilidad en agua, pero puede ponerse en disolución acuosa con ayuda de ciertos tensioactivos no iónicos, para producir disoluciones de una concentración suficiente para inyección, mostrando las disoluciones resultantes excelentes propiedades anes-



408509

tésicas al ser inyectadas.

Así pues, las disoluciones acuosas de esteroide I según la invención inducen la anestesia y poseen cortos períodos de inducción, siendo la acción anestésica en dosis adecuadas sustancialmente instantánea; las disoluciones son, pues, anestésicos excelentes para inducir la anestesia, que ha de mantenerse, por ejemplo por medio de un anestésico de inhalación tal como el éter, halotano, óxido nitroso, tricloroetileno, etc. No obstante, las disoluciones son capaces de mantener la anestesia y la analgesia en grado suficiente para permitir efectuar varias operaciones quirúrgicas sin ayuda del anestésico de inhalación, siendo mantenido si es necesario el grado requerido de anestesia por administración repetida (o incluso administración continuada). Además, se reducen o eliminan los efectos secundarios no deseados asociados hasta ahora a los anestésicos esteroideos.

El agente tensioactivo no iónico ha de ser, naturalmente, aceptable por vía parenteral en las cantidades inyectadas en la especie que ha de ser tratada (hombre o animal). Las composiciones contienen usualmente al menos 1% del agente tensioactivo.

Los agentes tensioactivos no iónicos usados para los fines de esta invención son generalmente los del tipo soluble en agua, que convenientemente tienen un valor HLB

408509



de al menos 9, preferiblemente al menos aproximadamente 12, y ventajosamente al menos aproximadamente 13. Preferiblemente, el valor HLB del agente tensioactivo no es mayor de 15, aunque puede llegar a ser, por ejemplo, de hasta 18. Naturalmente, el agente tensioactivo ha de ser uno que sea fisiológicamente compatible, es decir que por sí mismo no dé lugar a ningún efecto secundario fisiológicamente inaceptable en las dosis empleadas en la especie que se pretende tratar (hombre o animal). Se encontrarán agentes tensioactivos para uso según la invención, por ejemplo, entre los tensioactivos no iónicos y clases de tensioactivos siguientes:

Derivados polioxietilados de aceites de glicéridos grasos (C12-C20), por ejemplo aceite de ricino, que contienen al menos 35, por ejemplo de 35 a 45, o incluso hasta 60, grupos de oxietileno por mol de aceite graso. Eteres de polioxietileno (que contienen desde 10 a 30 grupos de oxietileno) de alcoholes de cadena larga (que contienen, por ejemplo, de 12 a 18 átomos de carbono).

Eteres de polioxietileno-polioxipropileno que contienen de 15 a 35, y de 15 a 30, grupos de oxietileno y oxipropileno, respectivamente. Eteres de polioxietileno (que contienen de 6 a 12 grupos de oxietileno) de alcohil-fenoles, cuyos grupos alcohilo contienen preferiblemente 6-10 átomos de carbono.



5 Esteres polioxietilados (que contienen de 15 a 30 grupos de oxietileno) de ácido graso (por ejemplo C12-C18) de anhídridos de alcoholes azúcares, por ejemplo sorbitán o manitán. Mono- y di-alcanol-amidas de alcanol-
10 lo de cadena larga (por ejemplo C10-C16), cuyos restos de alcoholo contienen, por ejemplo, 1-5 átomos de C, por ejemplo lauroil-mono- y di-etanolamidas. Esteres de polietilenglicol (que contienen de 6 a 40 unidades de óxido de etileno) de ácidos grasos de cadena larga (que contienen, por
15 ejemplo 12-18 átomos de C), por ejemplo mono-oleato de polietilenglicol (que contiene, por ejemplo, 8 unidades de óxido de etileno).

15 Los ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos de los tipos anteriores, útiles según la invención, incluyen:

Cremophor EL, un aceite de ricino polioxietilado que contiene aproximadamente 40 unidades de óxido de etileno por unidad de triglicérido.

20 Tween 80, monocoleato de polioxietilensorbitán, que contiene aproximadamente 20 unidades de óxido de etileno.

Tween 60, monoestearato de polioxietilensorbitán, que contiene aproximadamente 20 unidades de óxido de etileno, y

25 Tween 40, monopalmitato de polioxietilensorbitán,

408509



que contiene aproximadamente 20 unidades de óxido de etileno.

5 La expresión "disoluciones" se emplea aquí para indicar líquidos que tienen el aspecto de disoluciones verdaderas, y por tanto son ópticamente transparentes y capaces de atravesar, por ejemplo, un filtro microporoso, independientemente de si estas disoluciones son verdaderas disoluciones en el sentido químico clásico, e independientemente de si son estables o metaestables. Así, puede ser que
10 el esteroide esté asociado a micelas. Las disoluciones de esta invención, independientemente de su naturaleza física concreta, se comportan como disoluciones verdaderas para los fines prácticos de la inyección intravenosa.

15 La proporción de agente tensioactivo que ha de usarse en las composiciones de esta invención dependen de su naturaleza y de la concentración de esteroide deseada en la composición final.

20 En las composiciones preferidas según la invención, la proporción de tensioactivo es preferiblemente de al menos 5% en peso, y ventajosamente por encima de 10% en peso. Se ha comprobado que una proporción muy conveniente de tensioactivo es de 20% en peso, pero pueden usarse 30% y hasta 50%. Las proporciones de tensioactivo son expresadas en peso, en relación con el volumen total
25 de la composición en unidades métricas.

408509



La composición contendrá al menos 1 mg/ml. de esteroide I, y pueden hacerse disoluciones que contienen, por ejemplo, hasta 10 mg/ml., por ejemplo aproximadamente 5 ó 7 mg/ml. (en Cremophor EL al 20%).

5 En todos los casos, la proporción relativa de los diversos componentes se ajusta preferiblemente de modo que dé una disolución transparente. También pueden incluirse en las composiciones otras sustancias fisiológicamente aceptables, por ejemplo sustancias tales como el cloruro de sodio, dextrosa o glicerina, que sirven para hacer a las disoluciones sustancialmente isotónicas con la sangre.

10 Las disoluciones anestésicas según la invención son administradas en general por inyección intravenosa, aunque como es sabido, en ciertos casos de la técnica anestésica, por ejemplo con niños de corta edad, podría preferirse la inyección intramuscular.

15 Como es usual en el caso de los anestésicos, la cantidad de esteroide I usada para inducir la anestesia depende del peso del individuo que ha de ser anestesiado. Para administración intravenosa en un hombre medio, se encontrará que una dosis de desde 0,45 a 3,5 mg/kg. es satisfactoria en general para inducir la anestesia, estando la dosis preferida en el intervalo de desde 0,7 a 2,5 mg/kg. En general, una dosis de 0,75-1,0 mg/kg es muy satisfactoria. Naturalmente, la dosis variará en cierto grado según

25

408509



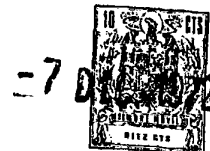
el estado físico del paciente, y el grado y el período de anestesia requerido, como es sabido en la técnica. Así, por ajuste de la dosis es posible conseguir duraciones de la anestesia comprendidas entre aproximadamente 10 minutos y hasta una hora o más. Si se desea mantener una anestesia prolongada, pueden usarse dosis repetidas de disoluciones de esta invención, siendo generalmente estas dosis repetidas, o bien del mismo orden o inferiores que la dosis original. Alternativamente, puede intentarse una administración continuada a un ritmo, por ejemplo, de 0,025-0,075 mg/kg/min.

Si las disoluciones anestésicas son administradas por vía intramuscular, generalmente son necesarias dosis superiores.

El esteroide I puede prepararse por varias técnicas convencionales diferentes, pero el método preferido es la reducción de la 3-cetona correspondiente, 19-nor-5-alfa-pregnano-3,11,20-triona, con, por ejemplo, un sistema de reducción con catalizador de iridio. Esta técnica reduce selectiva y estereoespecíficamente el grupo 3-oxo al grupo 3 alfa-hidroxilo requerido, con elevado rendimiento.

Se obtienen buenos resultados usando un sistema de reducción con catalizador de iridio preparado sometiendo a reflujo una mezcla de ácido cloroirídico, fosfito de trimetilo e isopropanol acuoso, siendo neutralizada la mez-

408509



ela usando una base orgánica, tal como trietilamina. La reducción es efectuada sometiendo a reflujo la triona con la mezcla neutralizada, como se describe en la Solicitud Nº 52465/71 de Patente Británica.

5 Para preparar el sistema de reducción pueden usarse otros ácidos o sales de iridio, otros compuestos de fósforo trivalente y otros alcoholes, y también pueden variarse la base y la cantidad añadida de la misma.

10 Otro método de efectuar esta reducción es el descrito por Browne y Kirk (J. Chem. Soc.C, 1969, 1653).

La triona usada en la reducción puede ser preparada a su vez a partir de compuestos disponibles por una variedad de métodos.

15 Así, por ejemplo, puede prepararse a partir de la conocida 11-alfa,17-alfa-dihidroxi-19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona. La primera operación de la preparación es la deshidratación del último compuesto para dar 11-alfa-hidroxi-19-nor-pregna-4,16-dien-3,20-diona, por ejemplo por formación de una semicarbazona que después es descompuesta
20 con ácido. Este producto es reducido después, por ejemplo con litio-amoníaco, para dar (teniendo en cuenta la reducción parcial de los grupos carbonilo) una mezcla compleja de esteroides oxigenados en 3,11,20- de la serie 5 alfa-. La oxidación de este producto de reacción (por
25 ejemplo con reactivo de Jones o dicromato en medio ácido)

408509 -7 D



da la triona requerida,

5 Como procedimiento alternativo, la 3 alfa-hidroxi-19-nor-5-alfa-pregn-16-en-11,20-diona, que puede obtenerse a partir de 19-nor-5-alfa-pregn-16-en-3,11,20-triona por el método de reducción con ácido clorocirídico descrito anteriormente, puede ser hidrogenada, por ejemplo catalíticamente.

10 Puede obtenerse 19-nor-5-alfa-pregn-16-en-3,11,20-triona a partir de 11-alfa,17-alfa-dihidroxi-19-nor-pregn-4-en-3,20-diona por hidrogenación, produciéndose 11 alfa,17-alfa-dihidroxi-19-nor-5-alfa-pregna-3,20-diona, que puede ser deshidratada, por ejemplo por formación de semicarbazona seguida de descomposición con ácido, para dar 11-alfa-hidroxi-19-nor-5-alfa-pren-16-en-3,20-diona, que después
15 puede ser oxidada, por ejemplo con reactivo de Jones, para dar la triona requerida.

20 Además de su utilidad como anestésico, el esteroide I es un compuesto intermedio útil en la preparación de otros miembros de la serie de esteroides de 5-alfa-pregnano, y de miembros de la serie del 5-alfa-androstano.

Por ejemplo, pueden prepararse 5-alfa-pregnanos sustituidos en posición 2-beta- a partir del Esteroide I, a través del correspondiente compuesto 2-alfa,3-alfa-epóxido, como se describe en la Patente Belga Nº 775.239.

25 Pueden obtenerse muchos derivados de androstano,

408509



5 por ejemplo oxidando primero el grupo de 17 beta-acetilo del esteroide I (por ejemplo con una sal de hipohalogenito) para formar un grupo 17-beta-carboxilo. Este grupo carboxilo puede ser esterificado después por métodos convencionales, para dar una amplia variedad de ésteres.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención. Tanto en los Ejemplos como en las Preparaciones, las temperaturas son en °C.

Ejemplo 1

10 3-alfa-hidroxi-19-nor-5-alfa-pregnano-11,20-diona

Una disolución de 19-nor-5-alfa-3,11,20-triona (0,9 g., 0,28 mmoles) en disolución "madre" de ácido clorirídico (75 ml.) fue sometida a reflujo durante 24 h. La disolución fue después enfriada, repartida entre agua y
15 éter, y la capa orgánica fue lavada bien con agua, secada (SO_4Na_2) y evaporada. El residuo fue sometido a cromatografía de capa delgada (c.c.d.) preparativa (Sílice, EtOH x 1) y recristalizado a partir de acetona, para dar 3-alfa-hidroxi-19-nor-5-alfa-pregnano-11,20-diona (0,6 g; 67%) en forma de agujas blancas, de p. de f. 154° , $[\alpha]_D^{20} + 200^{\circ}$
20 (d 1,0 $CHCl_3$).

Ejemplo 2

0,05 g de 3 alfa-hidroxi-19-nor-5-alfa-pregnano-
-11,20-diona fueron disueltos en 2 ml. de acetona a 20° .
25 La disolución resultante fue añadida a 2 g de Cremophor EL



408509

a 20°C, y fue agitada hasta ser homogénea. La acetona fue extraída por medio de una corriente vigorosa de nitrógeno. La disolución fue diluída con agua destilada estéril que contenía 0,025 g. de cloruro de sodio, hasta dar un volumen final de 10 ml.

Preparaciones:

El reactivo de Jones se refiere a una disolución de trióxido de cromo (267 g.) en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (230 ml.) y agua (400 ml.) completada hasta 1 litro con agua (8 N con respecto a oxígeno). Se preparó disolución "madre" cloroirídica sometiendo a reflujo una mezcla de ácido cloroirídico (0,09 g.), alcohol isopropílico de 90% (200 ml.) y fosfito de trimetilo (16 ml.) durante 16 horas. La disolución fue neutralizada con trietilamina inmediatamente antes de su uso.

11-alfa-hidroxi-19-norpregna-4,16-dien-3,20-diona

Una disolución de una mezcla de 11-alfa,17alfa-dihidroxi-19-norpregn-4-en-3,20-diona (4 g., 1,2 mmoles) y clorhidrato de semicarbazida (4 g.) en metanol (200 ml.) fue sometida a reflujo durante 2 h. El metano, fue extraído después por destilación bajo presión reducida, y se añadió agua al residuo. El sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado en vacío sobre P₂O₅. Una disolución de este sólido en una mezcla de ácido acético glacial (80 ml.), agua (28 ml.) y ácido pirúvico (4 ml.) fue calentada sobre un baño de vapor durante 1

408509



hora. La disolución resultante fue concentrada bajo presión reducida, y repartida entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (SO_4Na_2) y evaporada hasta sequedad. El residuo fue sometido a c.c.d. preparativa (sílice/ CHCl_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$; 15 : 1, x 1) y cristalizado a partir de acetona/éter de petróleo (60-80°) para dar 11-alfa-hidroxi-19-norpregna-4,16-dien-3,20-diona (1,6 g., 42%) en forma de agujas blancas, de p. de f. 149°C.

10 19-nor-5-alfa-pregna-3,11,20-triona a través de 3 ξ ,11-alfa,20 ξ -trihidroxi-19-nor-5-alfa-pregnano.

Una disolución de 11-alfa-hidroxi-19-norpregna-4,16-dien-3,20-diona (2,5 g., 0,8 mmoles) en tetrahidrofurfano seco (200 ml.) se añadió durante 5 min. a una disolución de litio (5 g.) en amoníaco líquido (2,5 litros). La disolución se dejó después durante 30 minutos. Después se añadió etanol (unos 100 ml.) hasta que se descargó el color azul y después se dejó que el amoníaco se evaporase. El residuo fue repartido entre agua y éter. La capa orgánica fue lavada, secada (SO_4Na_2) y evaporada para dar 3 ξ ,11 alfa,20 ξ -trihidroxi-19-nor-5-alfa-pregnano crudo (1,5 g.). El compuesto trihidroxilado crudo fue oxidado de dos modos.

20 a) Dicromato de potasio en medio ácido

25 Una disolución de 3 ξ ,11 alfa,20 ξ -trihidroxi-19-

408509



5 -nor-5-alfa-pregnano (4 g.) en acetona (280 ml.) fue tra-
tada con una disolución de dicromato de potasio (8,0 g.)
en ácido sulfúrico 2N (38 ml.) a temperatura ambiente, du-
rante 1 hora. Después se añadió una cantidad adicional de
dicromato de potasio (8 g.) en ácido sulfúrico 2N (38 ml.)
y se dejó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La
disolución fue repartida después entre agua y éter, y la
capa orgánica fue lavada con agua, secada (SO_4Na_2) y eva-
porada. El aceite residual fue comedido a c.c.d. prepara-
10 tiva (sílice, CHCl_3 , x 2) y recristalizado a partir de
acetona/éter de petróleo (60-80°) para dar 19-nor-5-alfa-
-pregnano-3, 11, 20-triona (1,04 g., 25%) en forma de prismas
blancos, de p. de f. 151°C, $[\alpha]_D^{20} + 240^\circ$ (c 1,0 CHCl_3).

b) Reactivo de Jones

15 Una disolución de 3 ξ , 11 alfa, 20 ξ -trihidrox-
-19-nor-5-alfa-pregnano crudo (1,5 g.) en acetona (40 ml.)
fue tratada gota a gota con reactivo de Jones (5 ml.) a
temperatura ambiente. La disolución resultante fue reparti-
da entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue la-
20 vada con agua, secada (SO_4Na_2) y evaporada. El residuo fue
sometido a c.c.d. preparativa (sílice CHCl_3 , x 2) y recr-
stalizado a partir de acetona/éter de petróleo (60-80°C) pa-
ra dar 19-nor-5-alfa-pregnano-3, 11, 20-triona (44 g., 30%)
idéntica a la muestra preparada por el procedimiento al-
25 ternativo (a).

408509

30 AE



La preparación de la 3-alfa-hidroxi-19-nor-5-
-alfa-pregnano-11,20-diona se puede efectuar también, con
forme al invento, hidrogenando 3-alfa-hidroxi-19-nor-5-
-alfa-pregnano-16-en-11,20-diona.

5 Esta solicitud, que corresponde a la presenta-
da en Gran Bretaña, el 11 de Noviembre de 1.971, con el nú-
mero 52466/71 (provisional), se acoge a los beneficios del
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

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

1ª.- Un procedimiento para la preparación de 3-
alfa-hidroxi-19-nor-5-alfa-pregnano-11,20-diona, que com-

29-4-75

-17-

408509



prende reducir estereoespecíficamente 19-nor-5-alfa-preg-
nano-3,11,20-triona con un sistema de reducción con cata-
lizador de iridio, preparándose dicho sistema a partir
de un compuesto de fósforo trivalente, un compuesto de
5 iridio y agua en presencia o ausencia de dicho esteroi-
de.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, en el que la reducción se efectúa en presencia de
una base orgánica.

10 3ª.- Un procedimiento según las reivindicacio-
nes 1ª o 2ª, en el que el catalizador se prepara a partir
de ácido clorhídrico, fosfito de trimetilo, isopropanol
y agua.

15 4ª.- Un procedimiento para la preparación de
3-alfa-hidroxi-19-nor-5-alfa-pregnano-11,20-diona.

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

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

Madrid, 30 ABR. 1975

P.A.-

Alberto de Alzola
Por Poder.

29-4-75
LFG.

-18-