

CONCEDIDA

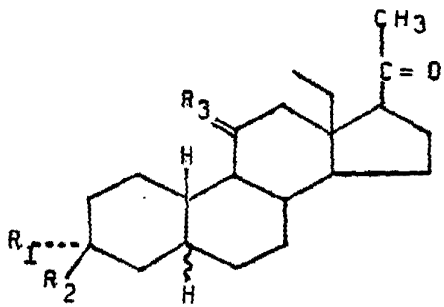
8 NOV. 1976

439720

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen,
Waldstrasse 14, (Alemania); por : "PROCE-
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 18-metil-
19-nor-20-ceto-pregnanos".

Int. Cl. C07J/A61K

El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de nuevos 18-metil-19-nor-20-ceto-pregnanos de la fór-
mula general



en donde R₁ y R₂ significan oxígeno, R₁ significa hidrógeno y
R₂ significa hidroxí, o bien R₁ significa hidroxí y R₂ significa

hidrógeno, y R_3 significa oxígeno o dos átomos de hidrógeno, pudiendo el átomo de hidrógeno en posición 5 estar situado en posición α ó β .

Los nuevos 18-metil-19-nor-20-ceto-pregnanos poseen valiosas propiedades farmacológicas. En especial son activos como agentes depresores del sistema nervioso central así como narcóticos y anestésicos, y poseen, junto con elevada actividad, un corto tiempo de inducción. Después de un corto tiempo de inducción conducen a la anestesia en el caso de administración por vía parenteral.

Es sabido que algunos compuestos esteroides, especialmente los de la serie del pregnano, son activos como depresores del sistema nervioso central, así como narcóticos y anestésicos, y ejercen una influencia sobre la permeabilidad de las membranas (J.A.Sutton, Postgrad.Med.J., 48 Suppl.2 (1972)).

Los nuevos 18-metil-19-nor-pregnanos muestran, en comparación con los esteroides conocidos de la serie del pregnano, un tiempo de inducción sorprendentemente corto junto con una elevada actividad. Así, por ejemplo, la 3 α -hidroxi-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-20-ona es cinco veces más activa después de un minuto p.i. (después de la inyección) que el conocido 21-hidroxi-5 β -pregnan-3,20-dion-21-hemisuccinato sódico.

Esta superior actividad anestésica fue investigada en ratones NMRI machos con un peso de 20 a 25 g. Para ello, los compuestos esteroides fueron suspendidos en aceite de ricino polihidroxietilado al 10% y, con adición de solución al 0,9% de sal común, fueron administrados por vía intravenosa

en disposición aleatoria, siendo el volumen de inyección de 10 ml/kg de peso corporal y siendo inyectada en el espacio de 10 segundos. Inmediatamente después de la inyección los animales de ensayo fueron colocados en posición dorsal sobre una placa caliente (a 35°C) y se determinó la pérdida del reflejo de posición. Se presentaba una pérdida del reflejo de posición cuando los animales de ensayo no se enderezaban en el espacio de 30 segundos a la posición ventral con contacto de todas las 4 patas con la base de apoyo. La evaluación se efectuó mediante análisis probit estadístico.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento son apropiados en grado especial para la iniciación de narcosis, siendo mantenida la anestesia, después de inducción del estado de aturdimiento, mediante un anestésico por inhalación, tal como por ejemplo éter, halotano, gas hilarante, etc. Para diferentes operaciones terapéuticas o diagnósticas también es suficiente por sí solo el efecto anestésico de los compuestos de acuerdo con el invento. El efecto anestésico puede ser mantenido en este caso por administración repetida o continua. Los compuestos de acuerdo con el invento conducen en general, en comparación con agentes anestésicos esteroidicos conocidos hasta ahora, a efectos secundarios indeseables especialmente escasos.

Los agentes anestésicos a base de los compuestos de acuerdo con el invento son formulados de modo correspondiente a la práctica farmacéutica usual con ayuda de uno o varios materiales excipientes, agentes favorecedores de disolución o

aglutinantes. Los preparados de los compuestos anestésicos de acuerdo con el invento son administrados en general por vía intravenosa, en ciertos casos también por inyección intramuscular, tal como por ejemplo en el caso de niños.

5 El margen de administración abarca la utilización como anestésico tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria. Una dosis de 0,1 a 5 mg/kg de peso corporal es en general suficiente en el caso de administración por vía intravenosa para un hombre medio. Las dosis preferidas
10 se encuentran en el margen de 0,2 a 2 mg/kg. La dosis es dependiente del estado físico del paciente y del grado y de la duración del efecto de aturdimiento pretendido. Por variación de la dosis es posible alcanzar duraciones de narcosis de 10 minutos hasta una hora o mayores. Cuando se debe mantener un tiempo de aturdimiento más largo, las dosificaciones pueden ser repetidas, correspondiendo en general tales dosificaciones repetidas a la primera dosis o siendo utilizadas en menor dosis.
15 No obstante, también se puede llevar a cabo una administración continua, por ejemplo en una cantidad de 0,05 a 1 mg/kg/minuto.

20 Cuando los preparados anestésicos deben ser administrados por vía intramuscular son necesarias, en general, dosis más elevadas, que por lo menos tienen un valor doble que en el caso de la administración por vía intravenosa.

25 Los nuevos 18-metil-19-nor-20-ceto-pregnanos, especialmente compuestos en los cuales R₁ y R₂ significan oxígeno, muestran además de ello una actividad anticonvulsiva. Así, la 18-metil-19-nor-5β-pregnan-3,20-diona en lo que se refiere a

su efecto protector contra convulsiones tanto en la fase tónica como también en la fase clónica de convulsiones, es en cuanto a su actividad por lo menos igual de eficaz pero más compatible que el conocido fenobarbital sódico.

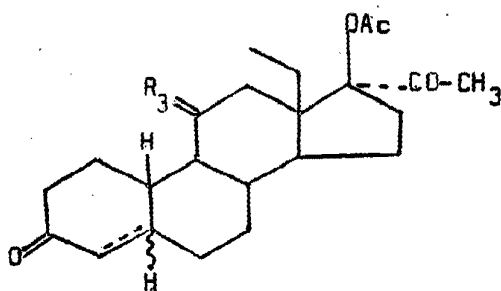
5 La actividad anticonvulsiva fue investigada en ratones de ambos sexos con un peso de 20 a 25 g. Los 18-metil-19-nor-esteroides a investigar fueron administrados en disposición aleatoria por vía intraperitoneal con solución al 0,9% de NaCl con adición de Cremofor EL al 10% o, en el caso del fenobarbital sódico, en forma de solución al 0,9% en NaCl. El volumen de inyección fue de 10 ml/kg de peso corporal. Por cada grupo de dosis se emplearon 6 animales y por cada sustancia se emplearon 9 dosificaciones. 6 animales sirvieron en cada caso como testigos del disolvente para su control.

15 La provocación de convulsiones se efectuó mediante un electrochoque aplicado a través de electrodos oculares, cuya intensidad está dimensionada de manera tal que en animales testigo se provocan efectos definidos no mortales, que en el ratón producen una convulsión tónica generalizada, que se inicia inmediatamente, la cual es seguida por convulsiones clónicas. Sustancias con efecto anticonvulsivo impiden la aparición de una o de ambas de las fases convulsivas.

20 La aplicación del electrochoque se efectuó 30 minutos después de inyección por vía intraperitoneal de las sustancias de ensayo. La evaluación se efectuó después de determinación de los animales con efecto (no hay aparición de convulsiones tónicas ni clónicas en el espacio de 1 minuto después de apli-

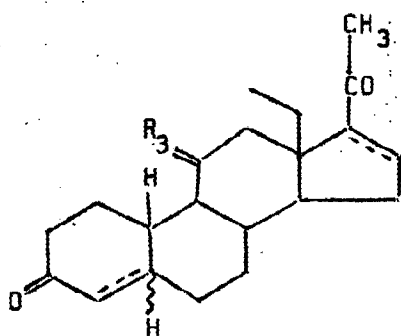
cación del choque) por grupo de tratamiento mediante análisis
probit estadístico.

5 El invento concierne a un procedimiento para la pre-
paración de 18-metil-19-nor-20-ceto-pregnanos de la fórmula ge-
neral arriba indicada, el cual está caracterizado porque de ma-
nera en sí conocida se tratan en amoníaco líquido, con un metal
alcalino o alcalino-térreo, preferiblemente litio, 17 β -acetoxi-
18-metil-19-nor-17 α -pregnanos de la fórmula general



en donde

10 --- significa un enlace CC simple o un enlace CC doble, R₃ tie-
ne los significados arriba indicados y un átomo de hidrógeno
situado en posición 5 puede estar colocado en posición α ó β ,
y eventualmente se retrooxida la cetona conjuntamente reducida,
o se hidrogenan 20-ceto-18-metil-19-nor-pregnanos insaturados
de la fórmula general



en donde R₃ tiene los significados arriba indicados y
--- significa un enlace CC simple o CC doble, y eventualmente
se reduce selectivamente el grupo 3-ceto.

La transformación de los 17 β -acetoxi-17 α -acetil-esteroides en esteroides con la cadena lateral de progesterona se
5 lleva a cabo, por ejemplo, en las condiciones de la reacción de Birch (J. Am. Chem. Soc. 80 (1.958) 6.118)). Para ello, un metal alcalino, tal como litio o sodio, o un metal alcalino-térreo, tal como calcio, es incorporado en amoníaco líquido y se
añade a esto el esteroide en un disolvente apropiado. Disolventes apropiados son éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano o dioxano. No obstante, también son apropiados otros disolventes inertes tales como 1,2-dimetoxietano (glima) o dietilenglicol-dimetiléter (diglima). Un doble enlace Δ^4 presente en el mate-
10 rial de partida es reducido simultáneamente con formación, preferiblemente, del compuesto 5 α -H.

Ya que en las condiciones de la reacción de Birch se reducen conjuntamente de manera parcial también los grupos ceto es conveniente, para obtener un producto homogéneo, retrooxidar alcoholes eventualmente resultantes con un agente oxidante apro-
15

piado, para formar las cetonas. Un agente oxidante apropiado es, por ejemplo, trióxido de cromo en ácido sulfúrico acuoso o en ácido acético. No obstante, también es apropiada una oxidación con dimetilsulfóxido/ SO_3 en piridina en presencia de trietilamina o con dimetilsulfóxido/diciclohexilcarbodiimida (DCC) en piridina en presencia de ácido trifluoroacético.

Para la reducción selectiva de un grupo ceto en posición 3 en presencia de un grupo ceto en posición 11 y/o en posición 20, el cetoesteroide disuelto en un disolvente inerte es hidrogenado a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente con un hidruro metálico complejo, tal como, por ejemplo, tri-ter.-butoxihidruro de litio y aluminio, o con borohidruro de sodio a la temperatura ambiente o directamente con hidrógeno en presencia de níquel Raney en un ácido carboxílico inferior, tal como por ejemplo ácido fórmico o ácido acético, bajo presión en el margen de 30 a 300 atmósferas manométricas. Disolventes inertes frente a hidruros metálicos complejos son, por ejemplo, éteres, tales como dietiléter o tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicoldimetiléter y dietilenglicoldimetiléter, o alcoholes tales como metanol o etanol y piridina. No obstante, también es apropiada la reducción con trifenil-fosfina en isopropanol en presencia de tetracloruro de iridio.

Si además de ello, el 3-cetoesteroide contiene también enlaces CC dobles insaturados, la reducción se lleva a cabo convenientemente de modo directo con hidrógeno en presencia de catalizadores de metal noble en forma finamente dividida, tal como paladio, sobre un soporte apropiado, tal como carbón,



carbonato de estroncio o carbonato de calcio. Disolventes especialmente apropiados para ello son dimetilformamida, trietilamina, piridina o morfolina. No obstante, como catalizador de metanol noble es apropiado también platino en forma de negro de platino. Disolventes son en este caso, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano y dioxano, acetato de etilo así como mezclas de estos disolventes.

Los materiales de partida necesarios para la preparación de los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser preparados del siguiente modo:

20 g de acetato de d-norgestrel son calentados a ebullición a reflujo durante 2 horas con 24,8 g de $HgSO_4$, 142 ml de agua, y 1.680 ml de metanol. Luego se filtra con succión con adición de carbón, el producto filtrado se concentra hasta la mitad, se diluye con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación. Después de cromatografía sobre gel de sílice y de recristalización en hexano/acetato de etilo se obtienen 53 g de 17 β -acetoxi-18-metil-19-nor-17 α -pregn-4-en-3,20-diona de punto de fusión 160-161 $^{\circ}C$.

27 g del compuesto precedente son disueltos en una mezcla de 100 ml de dimetilformamida y 30 ml de trietilamina e hidrogenados en presencia de 6,0 g de paladio sobre carbonato de calcio (al 5%) hasta la absorción de 1 milimol de hidrógeno/ milimol de sustancia. Después de cromatografía sobre gel de sílice y de cristalización fraccionada repetida en acetato de etilo/hexano o en acetato de etilo, se obtiene 17 β -acetoxi-18-

-metil-19-nor-5 β ,17 α -pregnan-3,20-diona, punto de fusión 126,5-128,5°C (en acetato de etilo/hexano) y 17 β -acetoxi-18-metil-19-nor-5 α ,17 α -pregnan-3,20-diona, punto de fusión 225-226°C (en acetato de etilo). La hidrogenación se puede llevar a cabo también en metanol en lugar de dimetilformamida y trietilamina.

La 17-etinil-18-metil-4,16-estradien-3-ona (preparada de acuerdo con la patente belga número 703.564) es hidratada, tal como arriba se describe, para formar la 18-metil-19-nor-4,16-pregnadien-3,20-diona.

Ejemplo 1

En 120 ml de NH₃ líquido se incorporan en porciones, con agitación, 1,3 g de litio. Después de 30-40 minutos se añaden gota a gota en el espacio de media hora 6,5 g de 17 β -acetoxi-18-metil-19-nor-5 β ,17 α -pregnan-3,20-diona en 80 ml de tetrahydrofurano. Después de 2 horas se añaden en porciones 13 g de cloruro de amonio. Se deja evaporar el amoníaco durante la noche, se mezcla con agua, se extrae con cloruro de metileno, la fase en cloruro de metileno se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo es disuelto en 270 ml de acetona, mezclado a 18-20°C con 8,7 ml de una solución de ácido crómico (267 mg de CrO₃ en 1 ml de solución) con agitación en el espacio de 20 a 30 minutos, después de otros 30 minutos se destruye por medio de metanol el agente oxidante en exceso. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Después de purificación, por cromatografía

sobre gel de sílice, se obtienen 3,84 g de 18-metil-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona, que funde a 117-118,5°C después de recristalización en cloruro de metileno/hexano.

Ejemplo 2

5 3,0 g de 17 β -acetoxi-18-metil-19-nor-5 α ,17 α -pregnan-3,20-diona son reducidos con litio en NH₃ líquido y oxidados posteriormente con ácido crómico, análogamente al Ejemplo 1. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 1,8 g de 18-metil-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona, que después de recristalización en acetato de etilo/hexano funden a 166-166,5°C.

10

El mismo compuesto se obtiene también a partir de 5,0 g de 17 β -acetoxi-18-metil-19-nor-17 α -pregn-4-en-3,20-diona por reducción y oxidación posterior análogas, tal como antes se ha descrito.

15

Rendimiento 1,7 g, punto de fusión 158-161°C.

Ejemplo 3

20

5 g de 18-metil-19-nor-4,16-pregnadien-3,20-diona son hidrogenados en 40 ml de dimetilformamida y 7 ml de trietilamina en presencia de 1,0 g de paladio sobre carbonato de calcio hasta la absorción de 2 milimoles de hidrógeno/milimol de sustancia. Después de cromatografía sobre gel de sílice y recristalización fraccionada repetida en hexano/acetato de etilo se obtiene 18-metil-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona, punto de fusión 116,5-118°C, y 18-metil-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona, punto de fusión 165,5-166°C. La identidad con las sustancias descritas en los Ejemplos 1 y 2 es confirmada mediante el punto de fusión mezclado o mediante cromatografía en capa delgada.

25

Ejemplo 4

2,4 g de 18-metil-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona son hidrogenados en 60 ml de ácido acético glacial en presencia de níquel Raney a la temperatura ambiente a presión elevada con una presión inicial de 150 atmósferas manométricas. Después de cristalización fraccionada en acetato de etilo y cromatografía en capas preparativa se obtienen 1,7 g de 3 β -hidroxi-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-20-ona de punto de fusión 143-144°C y 50 mg de 3 α -hidroxi-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-20-ona en forma de aceite, que cristaliza después de triturar con éter/hexano. Después de recrystalización en la misma mezcla de disolventes, la sustancia funde a 93,5-95°C. El compuesto mencionado en último término se obtiene en la reducción de 0,9 g de 18-metil-19-nor-5 β -pregnan-3,20-diona en piridina con borohidruro de sodio en cantidad de 0,6 g como producto principal, junto con 3 β -hidroxi-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-20-ona.

Ejemplo 5

1,5 g de 18-metil-19-nor-5 α -pregnan-3,20-diona son reducidos a la temperatura ambiente durante 24 horas en 18 ml de piridina con 0,15 g de borohidruro de sodio. Después de cromatografía en capas preparativa se obtienen, a partir del producto bruto, 0,3 g de 3 α -hidroxi-18-metil-19-nor-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 191,5-192,5°C y 0,8 g de 3 β -hidroxi-18-metil-19-nor-5 α -pregnan-20-ona de punto de fusión 160-161°C. Conduce a un resultado análogo la hidrogenación catalítica del compuesto 3,20-diceto en metanol en presencia de negro de platino.

Ejemplo 6

Se hidrogena 18-metil-19-nor-4-pregnen-3,11,20-triona (preparada análogamente a J.Chem.Soc. 1.968, páginas 2.647 y siguientes) análogamente al Ejemplo 3 con paladio/hidrógeno en dimetilformamida y trietilemina. Después de cromatografía sobre gel de sílice y cristalización fraccionada repetida en hexano/acetato de etilo, se obtienen 18-metil-19-nor-5 β -pregnan-3,11,20-triona y 18-metil-19-nor-5 α -pregnan-3,11,20-triona.

Ejemplo 7

La 18-metil-19-nor-5 β -pregnan-3,11,20-triona obtenida de este modo es hidrogenada o reducida análogamente al Ejemplo 8. Después de cromatografía en capas preparativa se obtiene 3 α -hidroxi-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-11,20-diona y 3 β -hidroxi-18-metil-19-nor-5 β -pregnan-11,20-diona.

Ejemplo 8

Se reduce o hidrogena, análogamente al Ejemplo 5, 18-metil-19-nor-5 α -pregnan-3,11,20-triona. Después de cromatografía en capas preparativa se obtiene 3 α -hidroxi-18-metil-19-nor-5 α -pregnan-11,20-diona y 3 β -hidroxi-18-metil-19-nor-5 α -pregnan-11,20-diona.

Ejemplo 9

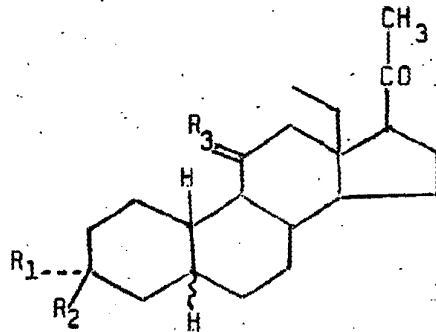
4,21 g de 3 β -hidroxi-18-metil-19-nor-5 α -pregnan-20-ona son disueltos en 80 ml de tetrahidrofurano y tras añadirse 7,3 de trifenilfosfina y 1,0 ml de ácido fórmico (al 98-100%) se añade gota a gota lentamente, con agitación, a la temperatura ambiente, una solución de 4,11 ml de éster dietílico de ácido azodicarboxílico en 26 ml de tetrahidrofurano. Después de 2

horas, la mezcla de reacción es incorporada con agitación en hielo/agua y la sustancia separada es recogida en cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. Después de cromatografía sobre gel de sílice se obtienen 3,5 g de 3 α -formiloxi-18-metil-19-nor-5 α -pregnen-20-ona, que después de recristalización en cloruro de metileno/hexano funde a 130-131,5°C. Para la hidrólisis del éster se disuelven 1,6 g del compuesto formiloxílico en 16 ml de cloruro de metileno y se mezcla con agitación a la temperatura ambiente con una solución de 0,35 g de hidróxido de potasio en 16 ml de metanol. Después de 30 minutos la reacción es tan completa que en el cromatograma en capa delgada ya no se puede reconocer nada de material de partida. Se acidifica con ácido acético, se diluye con agua, se agita con cloruro de metileno, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación. Después de recristalización en acetato de etilo se obtienen 1,2 g de 3 α -hidroxi-18-metil-19-nor-5 α -pregnen-20-ona de punto de fusión 189-190,5°C. La identidad con el compuesto 3 α -hidroxílico descrito en el Ejemplo 5 es confirmada mediante el punto de fusión mezclado y comparación de capas delgadas.

-- N O T A --

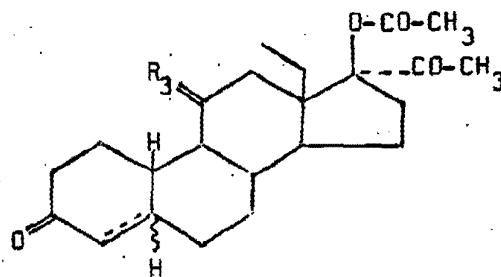
Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de 18-metil-19-nor-20-cetopregnanos de la fórmula general



5

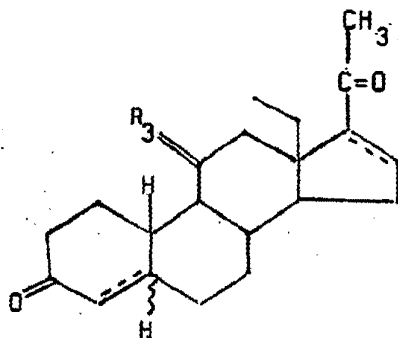
en donde R₁ y R₂ significan oxígeno, R₁ significa hidrógeno y R₂ significa hidroxilo o bien R₁ significa hidroxilo y R₂ significa hidrógeno, y R₃ significa oxígeno o dos átomos de hidrógeno y el átomo de hidrógeno en posición 5 puede estar situado en posición α o β, caracterizado porque se tratan, en amoníaco líquido con un metal alcalino o alcalino-térreo, preferiblemente litio, 17β-acetoxi-18-metil-19-nor-17α-pregnanos de la fórmula general



10

en donde == significa un enlace CC simple o un enlace CC doble, R₃ tiene los significados arriba indicados y un átomo de hidrógeno en posición 5 puede estar situado en posición α o β, y eventualmente se retrooxida una cetona conjuntamente reducida,

o se hidrogenan 20-ceto-18-metil-19-nor-pregnanos insaturados de la fórmula general



en donde R_3 tiene los significados arriba indicados, --- significa un enlace CC simple o un enlace CC doble y el átomo de hidrógeno en posición 5 puede estar situado en posición α o β , y eventualmente se reduce selectivamente el grupo 3-ceto.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 18-METIL-19-NOR-20-CETO-PREGNANOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

MADRID 24 JUL 1975

CARLOS FERNÁNDEZ CANDELAS