



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.07.76 (P. 191020)

Pierwszeństwo: 24.07.75 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 21.11.77

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1979

Int. Cl.² C07J 41/00

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 3-oksymów estrów D-17 α -etynylo-19-nortestosteronu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-oksymów estrów 17 α -etynylo-19-nortestosteronu z serii D.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki 3 780 073 znane są 3-oksymy estrów DL-17 α -etynylo-19-nortestosteronu oraz ich pochodne wykazujące działanie zapobiegania ciąży po kopulacji. Ponieważ ogólnym dążeniem jest podawanie możliwie małych dawek skutecznych każdego leku, a zwłaszcza steroidu, podjęto próby rozdzielenia racemicznych estrów, wychodząc z założenia, że czynny jest tylko jeden izomer. W ten sposób przy podawaniu mniejszej dawki czynnego izomeru możliwe byłoby uzyskanie takiego samego efektu, jak przy podawaniu większej dawki substancji racemicznej.

Dotychczas nie otrzymano izomerów D w postaci wolnej od izomeru L. Celem wynalazku było opracowanie sposobu wytwarzania izomerów D wymienionych estrów, zwłaszcza tych, których mieszaniny racemiczne są aktywne, w postaci chemicznie czystych, związków, wolnych od izomerów L.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają ogólny wzór 1, w którym R oznacza grupę alkanoilową zawierającą 2–10 atomów węgla, taką jak grupa acetylowa, propionylowa, butyrylowa, pentanoilowa, oktanoilowa i podobne, a R' oznacza grupę metylową lub etylową. Ko-

2

rzystne są te związki, w których R' oznacza grupę etylową, a R oznacza grupę acetylową.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują wartościowe działanie farmakologiczne jako środki zapobiegające ciąży, a zwłaszcza jako środki hamujące ciążę przy podawaniu po kopulacji. Związki te nadają się do hamowania ciąży, gdy podaje się je w postaci środków o przedłużonym działaniu, podawanych pozajelitowo, zwłaszcza przed kopulacją. Można je podawać doustnie lub którąkolwiek odpowiednią drogą pozajelitową, przy czym korzystne jest podawanie domięśniowe lub podskórne. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są skuteczne przy podawaniu przed kopulacją w dawkach dziennych od około 0,1 do około 1,0 mg/kg, korzystnie od około 0,1 do około 0,5 mg/kg, a przy podawaniu po kopulacji w dawkach od około 10 do około 20 mg/kg.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w mieszaninach z innymi farmakologicznie czynnymi związkami, takimi jak estrogeny, np. etynyloestradiol, mestranol, eter 3-cyklopentylowy 17 α -etynyloestradiolu, 17 β -estradiol, jak również skoniugowane hormony estrogenne. Kompozycja związku o działaniu estrogennym ze związkiem o działaniu gestagenym daje zazwyczaj lepsze wyniki w regulacji cyklu miesięczkowego niż same progestageny, ze względu na mniejsze działanie uboczne, takie jak krwa-

wienia i płamienia, często związane z podawaniem samych związków gestagennych. Steroidy o działaniu estrogenym i gestagennym mogą być stosowane w proporcji od około 0,050 mg prostagenu na około 0,015 mg estrogenu do około 0,50 mg prostagenu na około 0,075 mg estrogenu. Korzystny jest stosunek około 0,125 mg prostagenu na około 0,035 mg estrogenu.

Wbrew oczekiwaniom, że czynny izomer D będzie około dwa razy silniejszy w działaniu od mieszaniny racemicznej, niespodziewanie okazało się, że izomery D wykazują dziesięciokrotnie większą aktywność od ich racemicznych odpowiedników. Ten zaskakujący i nieoczekiwany skok aktywności nie daje się przewidzieć na podstawie aktywności związków o podobnym działaniu.

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 według wynalazku polega na tym, że związek z serii D zawierający grupę ketonową w pozycji 3, o ogólnym wzorze 2, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorowcowodorkiem hydroksyloaminy, takim jak chlorowodorek hydroksyloaminy i podobne, w obecności związku o charakterze zasadowym, takiego jak pirydyna, wodorotlenek sodowy, octan sodowy itp. przy czym otrzymuje się odpowiedni 3-oksym związku z serii D o ogólnym wzorze 1. Wodorotlenek sodowy i octan sodowy stosuje się w postaci roztworów wodnych.

Związek z serii D o wzorze 2, zawierający grupę ketonową w pozycji 3, można otrzymać poddając reakcji związek z serii D o wzorze 3, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, z odpowiednim bezwodnikiem kwasowym, takim jak bezwodnik octowy, bezwodnik propionowy, bezwodnik masłowy, bezwodnik kaprylowy, i tym podobne, wytwarzając dwueter z serii D o ogólnym wzorze 4, w którym R i R' mają podane znaczenie i który z kolei za pomocą odpowiedniej substancji zasadowej, takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego, przeprowadza się w jednoester związku z serii D o wzorze 2, zawierający grupę ketonową w pozycji 3.

Ten sposób wytwarzania związku o wzorze 2 jest opisany dla związków z serii DL we francuskim opisie patentowym nr 5 529M. Substancje wyjściowe z serii D o wzorze 3 są znane i można je wytwarzać znanymi sposobami.

W niżej opisanych testach badano skuteczność zapobiegania ciąży za pomocą związków otrzymanych sposobem według wynalazku. Do wszystkich badań stosowano 3-oksym D-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-onu.

A. Skuteczność hamowania jajczkowania u szczurów.

Od dorosłych samic szczura pobierano codziennie rozmazy pochwowe, w celu określenia 4-dniowego cyklu rujowego. Wybranych samicom podawano badaną substancję w 0,5 cm³ oleju sezamowego do przewodu pokarmowego w czasie diestrus i ponownie następnego dnia w czasie proestrus. Następnego dnia zwierzęta uśmiercano, w czasie gdy normalnie jajeczka znajdują się w bliższym segmencie jajowodu. Jajowody oddzielnie splukiwano solanką na szkiełko mikroskopowe. Popłu-

czyny z jajowodu badano pod mikroskopem binokularnym i jeżeli stwierdzono obecność jajeczek określano ich stan i liczbę. Badana substancja wykazywała działanie hamujące jajczkowanie u samicy szczura w dawkach tak niskich, jak 0,5 mg/kg, przy podawaniu doustnym w ciągu dwóch dni poprzedzających oczekiwane jajczkowanie. Badano 5 szczurów na każdą wielkość dawki i nie stwierdzono obecności ani jednego jajeczka w popłuczynach z jajowodu po podaniu dawki co najmniej 0,5 mg/kg. W przypadku dawki 0,25 mg/kg, 4 z 5 szczurów badanych miały normalne jajeczka w jajowodach. U piątego szczura nie stwierdzono jajczkowania. Wyniki testu podano w tablicy 1.

Tablica 1

Dawka dzienna mg/kg	Liczba samic badanych	Liczba samic jajczkujących
0	5	4
0,25	5	4
0,5	5	0
1,0	5	0

W celu porównania, użyto do badań 3-oksym DL-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-onu. W tym przypadku dla uzyskania wyraźnego hamowania jajczkowania należało podać dawkę co najmniej 5 mg/kg tj. dziesięciokrotnie niż w przypadku izomeru D. Wyniki podano w tablicy 1A.

Tablica 1A

Dawka dzienna mg/kg	Liczba samic badanych	Liczba samic jajczkujących
1,0	5	4
5,0	5	2
10,0	5	0

B. Przerwanie wczesnej ciąży u szczurów.

Dojrzałym samicom szczura badano codziennie cytologię pochwy. Do samic z rozmazami przedrujowymi dostawiano na noc samce /1 samiec:1 samica/. Następnego dnia rano badano cytologię pochwy i obecność nasienia w popłuczynach z pochwy. Dzień, w którym zaobserwowano nasienie w popłuczynach z pochwy przyjęto za pierwszy dzień zapłodnienia. Badaną substancję podawano w oleju sezamowym przez zgłębnik w ciągu pierwszych 6 dni ciąży, a następnie 14 dnia szczury uśmiercano i badano zawartość macicy. W przypadku, gdy badaną substancję podawano dojrzałym samicom szczura doustnie w ciągu pierwszych 6 dni ciąży, implantacja nie następowała. Wynik ten uzyskiwano przy dawkach 10–20 mg/kg. Zahamowanie ciąży było całkowite przy dawkach 10 mg/kg, aczkolwiek u jednej z siedmiu samic stwierdzono implantację, był to jeden zarodek, który został zresorbowany.

Wyniki prób podano w tablicy 2.

Tablica 2

Dawka dzienna mg/kg	Liczba badanych samic	Liczba samic implanto- wanych	Liczba zarodków	
			normal- nych	zresorbo- wanych
0	5	5	65	8
5	7	5	42	8
10	7	1	0	1
20	7	0	—	—

W celu porównania, podawano 3-oksym DL-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-onu w dawce 10 mg/kg. Związek ten okazał się nieskuteczny w zapobieganiu ciąży. Otrzymane wyniki podano w tablicy 2A.

Tablica 2A

Dawka dzienna mg/kg	Liczba badanych samic	Liczba samic implanto- wanych	Liczba zarodków	
			normal- nych	zresorbo- wanych
1,0	5	4	61	0
5,0	5	5	87	0
10,0	5	5	62	0

Należy zaznaczyć, że badany związek w postaci izomeru D wykazuje co najmniej 10-krotnie większą aktywność w procesie hamowania jajczkowania u samic szczura niż jego racemiczny odpowiednik. Oprócz tego, badany związek w postaci izomeru D jest skuteczny w procesie przerywania wczesnej ciąży u samic szczura, kiedy to substancja racemiczna okazuje się całkowicie nieskuteczna. Uzyskane, nieoczekiwane wyniki ilustrują przydatność niniejszego wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie 3-oksymu D-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-onu.

Roztwór 4,5 g D-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-onu-3 w 15 ml pirydyny i 2,0 g chlorowodoru hydroksyloaminy ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 45 minut. Następnie całość schładza się i wlewa do dużej ilości wody z lodem, po czym wytrącony osad odsącza się i suszy na powietrzu. Po krystalizacji z mieszaniny chlorku metylenu i etanolu otrzymuje się 3-oksym-D-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-onu, o temperaturze topnienia 214—218°C i $[\alpha]_D^{25} +41^\circ$.

Podobnie, zastępując D-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-on-3 równoważną ilością odpowiednich związków wytwarza się 3-oksym D-17 β -kaproiloksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-onu, 3-oksym D-17 β -kaprynoiloksy-17 α -etynylo-19-norandrosten-4-onu oraz 3-oksym D-17 α -17 β -propioniloksy-19-norandrosten-4-onu.

Przykład II. Wytwarzanie D-3,17 β -dwuacetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonadienu-3,5/10/.

Mieszaninę 1,0 g D-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksygonan-4-onu-3, 16 ml bezwodnika octowego, 4 ml chlorku acetylu i 0,4 ml pirydyny utrzymuje

się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, a następnie odparowuje rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie, a otrzymany roztwór przemywa się wodą, solanką i suszy. Następnie usuwa się benzen i przez ucieranie z eterem na łaźni z lodem otrzymuje się krystaliczny D-3,17 β -dwuacetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonadienu-3,5/10 o temperaturze topnienia 144—150°C.

Podobnie, zastępując D-13 β -etylo-17 α -etynylo-17 β -hydroksygonen-4-on-3 i bezwodnik octowy równoważną ilością odpowiednio podstawionego alkoholu i odpowiedniego bezwodnika kwasowego, wytwarza się D-3,17 β -dwukaproiloksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonadienu-3,5/10/, D-3,17 β -dwukaprynoiloksy-17 α -etynylo-19-norandrostadienu-3,5/10/ i D-3,17 β -dwupropioniloksy-17 α -etynylo-19-norandrostadienu-3,5/10/.

Przykład III. Wytwarzanie D-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-onu-3.

Do roztworu 0,35 g D-3,17 β -dwuacetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonadienu-3,5/10/ w 60 ml metanolu i 10 ml czterowodorofuranu dodaje się 10 ml metanolowego roztworu wodorotlenku potasowego. Po dodaniu roztworu, całość miesza się w temperaturze 0°C w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny. Następnie mieszaninę wlewa się do 400 ml solanki i neutralizuje 10% kwasem solnym. Po wyodrębnieniu produktu eterem, otrzymuje się pożądaną D-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-on-3 o temperaturze topnienia 162—164°C.

Podobnie, zastępując D-3,17 β -dwuacetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonadienu-3,5/10/ równoważną ilością odpowiednio podstawionego dienu, otrzymuje się D-17 β -kaproiloksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-on-3, D-17 β -kaprynoiloksy-17 α -etynylo-19-norandrosten-4-on-3 oraz D-17 α -etynylo-17 β -propioniloksy-19-norandrosten-4-on-3.

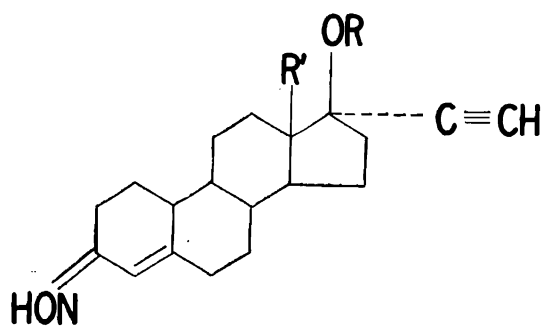
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3-oksymów estrów D-17 α -etynylo-19-nortestosteronu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkanoilową zawierającą 2—10 atomów węgla, a R' oznacza grupę metylową lub etylową, **znamienny tym**, że keton z serii D o ogólnym wzorze 2, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z chlorowcowodorkiem hydroksyloaminy w obecności związku o charakterze zasadowym.

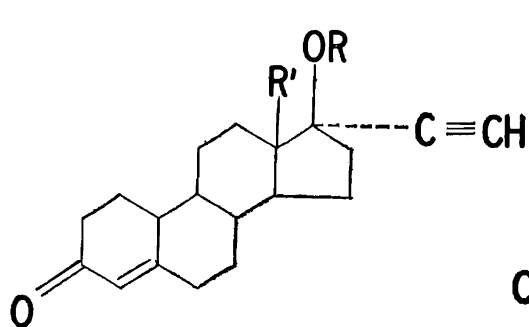
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o charakterze zasadowym stosuje się pirydynę, wodorotlenek sodowy lub octan sodowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako chlorowcowodorek hydroksyloaminy stosuje się chlorowodorek hydroksyloaminy.

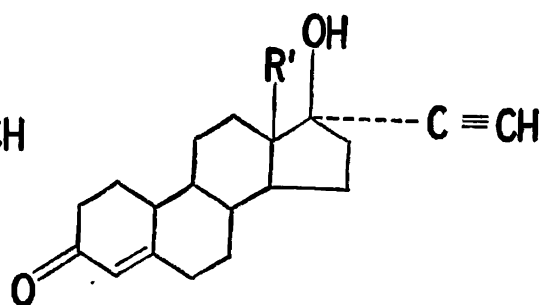
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że D-17 β -acetoksy-13 β -etylo-17 α -etynylogonen-4-on-3 poddaje się reakcji z chlorowcowodorkiem hydroksyloaminy w obecności związku o charakterze zasadowym.



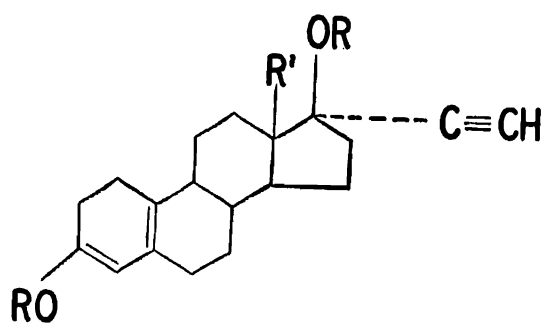
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4