

PATENTCHRIFT 143 077

Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	143 077	(44)	30.07.80	Int.Cl. ³ 3(51)	C 07 J 1/00
(21)	AP C 07 J / 212 298	(22)	18.04.79		
(31)	P 28 18 164.8	(32)	21.04.78	(33)	DE

(71) siehe (73)

(72) Prezewowsky, Klaus, Dr.; Steinbeck, Hermann, Dr.;
Wiechert, Rudolf, Prof. Dr., Personen mit ständigem Wohnsitz
in Berlin (West)

(73) Schering AG, Berlin (West), WB

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dibenzoesäureestern des
17 α -Ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 β -triols

(57) 1,3-Dibenzoesäureester des
17 α -Ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 β -triols
besitzen starke östrogene und ovulationshemmende Wirksamkeiten. Im
Vergleich zu dem entsprechenden Diessigsäureester bleiben die
Dibenzoesäureester auch in der gewünschten niedrigen Dosierung bei
der thermischen Belastung bis 60 °C über 2 bis 7 Monate stabil.

10.9.1979

APC07J/212 298

55 106 11

Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dibenzoesäureestern des 17 α -Ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 β -triols

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dibenzoesäureestern des 17 α -Ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 β -triols.

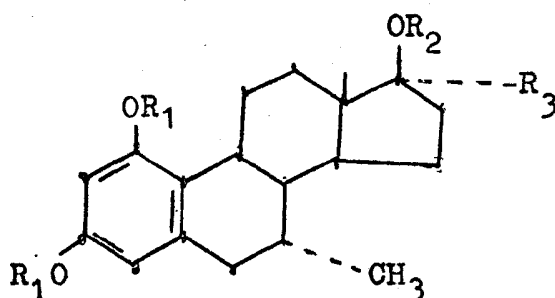
Unter Benzoessäureester sollen die Ester sowohl der unsubstituierten als auch der im Phenylkern durch ein oder zwei Chloratome, Methyl- oder Methoxygruppen substituierten Benzoessäure verstanden werden. Der unsubstituierte 1,3-Dibenzoesäureester ist bevorzugt.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen haben östrogene und ovulationshemmende Wirkung. Sie werden in Pharmazeutischen Zusammensetzungen angewandt zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der DE-PS 1 593 509 werden 1-Hydroxy-7 α -methyl-östradiol-Derivate der allgemeinen Formel

10.9.1979
APC07J/212 298
55 106 11



beansprucht, in der

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, einen niederen Alkyl- oder gesättigten sauerstoffheterocyclischen Rest oder einen physiologisch unbedenklichen Säurerest und

R_3 Wasserstoff oder einen gesättigten oder ungesättigten niederen Alkylrest

bedeuten.

Die Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften. Sie zeichnen sich insbesondere durch starke östrogene und ovulationshemmende Wirksamkeiten aus. Eine bevorzugte Verbindung der deutschen Patentschrift 17 α -Ethinyl-1,3-diacetoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (I) erwies sich auch bei der klinischen Prüfung auf seine Endometriumwirksamkeit als ein sehr starkes Östrogen. Im Vergleich zu 17 α -Ethinyl-östradiol ist Verbindung I etwa 10 mal stärker wirksam.

Bei so hochwirksamen und in Präparaten entsprechend niedrig dosierten Wirkstoffen werden besonders hohe Anforderungen

10.9.1979

APC07J/212 298

55 106 11

an die Stabilität der Wirkstoffe gestellt. Es hat sich nun gezeigt, daß bei der trockenen Temperaturbelastung bis 60° C über 2 bis 7 Monate Verbindung I in der gewünschten niedrigen Dosierung eines Präparats instabil ist.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen 1-Hydroxy-17 α -methyl-östradiol-Derivaten mit verbesserter Stabilität.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, geeignete Ausgangskomponenten und geeignete Reaktionsbedingungen zur Herstellung solcher Verbindungen ausfindig zu machen.

Die Herstellung der neuen Dibenzoessäureester erfolgt in der Weise, daß man zum Beispiel von dem in der DE-PS 1 593 509 beschriebenen 17 α -Ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 β -triol ausgeht und die freien Hydroxygruppen in 1- und 3-Stellung mit der gewünschten Benzoesäure oder einem Derivat der Benzoesäure in üblicher Weise verestert. Als Derivate kommen vorzugsweise Anhydride und Halogenide, insbesondere das Chlorid, in Frage. Um eine gleichzeitige Veresterung der tertiären 17-Hydroxygruppe zu vermeiden, wird die Veresterung vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Pyridin, bei Raumtemperatur durchgeführt.

Unter der gleichen thermischen Belastung, bis 60° C über 2 bis 7 Monate, bleiben überraschenderweise die entsprechenden

10.9.1979

APC07J/212 298

55 106 11

1,3-Dibenzoesäureester stabil. Die Ester der unsubstituierten und im Phenylkern substituierten Benzoessäure, die in etwa die gleiche günstige Wirkung haben wie das 1,3-Diacetat (I), sind in der DE-PS 1 593 509 nicht beschrieben.

10.9.1979
APC07J/212 298
55 106 11

Die neuen Dibenzoesäureester können mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls unter Zusatz von Gestagenen, zu stabilen Präparaten, wie zum Beispiel Tabletten, Dragées, Kapseln, Lösungen, Salben usw., formuliert werden. Die Wirkstoffkonzentration in den pharmazeutischen Zusammensetzungen ist abhängig von der Applikationsform und dem Anwendungsgebiet. So enthalten zum Beispiel Kapseln oder Tabletten zur Behandlung gynäkologischer Störungen 0,001 bis 0,05 mg Wirkstoff, ölige Lösungen zur intramuskulären Injektion pro 1 ml etwa 0,01 bis 0,1 mg Wirkstoff und Vaginalsalben etwa 0,1 bis 10 mg pro 100 ml Salbe. Zur Kontrazeption bei der Frau werden die erfindungsgemäßen Östrogene in Kombination mit Gestagenen angewandt. Tabletten oder Dragées zur täglichen Einnahme einer Tablette oder eines Dragées enthalten vorzugsweise 0,003 bis 0,05 mg des erfindungsgemäßen Östrogens und 0,05 bis 0,5 mg eines Gestagens.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Die Lösung von 2,4 g 17α -Ethinyl- 7α -methyl-1,3,5(10)-öastratrien-1,3,17 β -triol (DBP 1 593 509) in 28 ml Pyridin wird unter Eiskühlung und Schutzgas tropfenweise mit 5 ml Benzoylchlorid versetzt und 40 Minuten bei 0 °C gerührt. Danach gibt man den Ansatz in Eiswasser/Natriumchlorid, dekantiert vom öligen Rohprodukt ab, das man in Ether löst. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird chromatographisch gerei-

10.9.1979

APC07J/212 298

55 106 11

nigt und aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 2,7 g 17 α -Ethinyl-1,3-dibenzoyloxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol vom Schmelzpunkt 109 - 110 °C (unter Zersetzung).

Beispiel 2

0,003 g 17 α -Ethinyl-1,3-dibenzoyloxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol und 209,997 g Lactose werden homogen gemischt und jeweils 210 mg dieser Mischung in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 gefüllt.

Beispiel 3

0,010 g 17 α -Ethinyl-1,3-dibenzoyloxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol und 209,990 g Lactose werden homogen gemischt und je 210 mg dieser Mischung in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 gefüllt.

Beispiel 4

Tabletten können in üblicher Weise aus folgenden Bestandteilen hergestellt werden:

0,010 mg	17 α -Ethinyl-1,3-dibenzoyloxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol
0,100 mg	17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4-östren-3-on (Levonorgestrel)
55,290 mg	Lactose
24,000 mg	mikrokristalline Cellulose
<u>0,600 mg</u>	Magnesiumstearat.
80,000 mg	Gesamtgewicht der Tablette

Beispiel 5

Zusammensetzung einer weiteren Tablette:

0,010 mg	17 α -Ethinyl-1,3-dibenzoyloxy-7 α -methyl- 1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol
0,075 mg	17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-18-methyl-4,15- östradien-3-on
55,315 mg	Mannit
24,000 mg	mikrokristalline Cellulose
<u>0,600 mg</u>	Magnesiumstearat
80,000 mg	Gesamtgewicht der Tablette

Beispiel 6

Vergleichende Stabilitätsprüfungen von 17 α -Ethinyl-1,3-diacetoxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (I) und 17 α -Ethinyl-1,3-dibenzoyloxy-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-17 β -ol (II).

Herstellung von Pulvermischungen

- A: Der Wirkstoff wird in Methylenchlorid gelöst, auf Lactose aufgezogen, und das Methylenchlorid wird anschließend verdampft.
- B: Mikronisierter Wirkstoff wird mit Lactose verrieben.

Wirkstoffkonzentrationen: 1 %; 0,01 %; 0,003 %.

Lagerung in braunen Standgläsern bei Raumtemperatur (22 °C) 40, 50 und 60 °C.

Ergebnisse der Gehaltsbestimmung von Diacetat I und Dibenzoat II
(siehe Tabelle)

Herstellung A		2 Monate		7 Monate					
<u>Diacetat I.</u>		Rt	40 °C	-50 °C	60 °C	Rt	40 °C	50 °C	60 °C
1	%	94 %	94 %	94 %	94 %	95 %	95 %	95 %	92 %
0,01	%	100 %	90 %	87 %	48 %	95 %	83 %	55 %	0 %
0,003	%	99 %	98 %	74 %	34 %	96 %	55 %	0 %	0 %
<u>Dibenzoat II</u>									
1	%	95 %	98 %	104 %	100 %	104 %	105 %	104 %	96 %
0,01	%	95 %	104 %	95 %	98 %	102 %	100 %	95 %	105 %
0,003	%	97 %	105 %	104 %	96 %	104 %	105 %	95 %	89 %
<u>Herstellung B</u>									
<u>Diacetat I</u>									
1	%	98 %	96 %	102 %	104 %	98 %	96 %	96 %	94 %
0,01	%	100 %	84 %	73 %	70 %	100 %	77 %	50 %	46 %
0,003	%	99 %	75 %	60 %	29 %	92 %	68 %	23 %	0 %
<u>Dibenzoat II</u>									
1	%	99 %	102 %	101 %	105 %	97 %	100 %	103 %	104 %
0,01	%	105 %	102 %	99 %	98 %	103 %	101 %	102 %	95 %
0,003	%	105 %	103 %	102 %	100 %	99 %	96 %	95 %	88 %

10.9.1979
APC07J/212
55 106 11

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 1,3-Dibenzoesäureestern des 17 α -Ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 β -triols, gekennzeichnet dadurch, daß man 17 α -Ethinyl-7 α -methyl-1,3,5(10)-östratrien-1,3,17 β -triol mit unsubstituierter oder substituierter Benzoessäure oder einem Derivat dieser Benzoessäure in üblicher Weise verestert.