

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3285

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98200744**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**

(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/01404**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/45886**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/567

A 61 P 15/18

(71) Přihlašovatel:

AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;

(72) Původce:

Kloosterboer Helenius Jan, Oss, NL;

Deckers Godefridus Hermanus Johanna, Oss, NL;

Hamersma Johannes Antonius Maria, Oss, NL;

Verboost Pieter Michiel, Heesch, NL;

Coelingh Bennink Herman Jan Tijmen, Driebergen, NL;

(74) Zástupce:

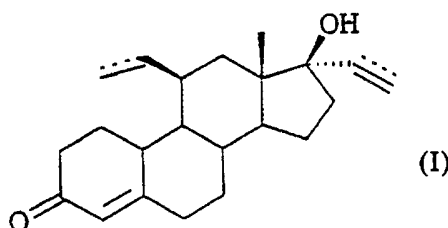
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Antikoncepční sada

(57) Anotace:

Antikoncepční sada obsahující prostředky pro denní podávání antikoncepčního činidla. Jediným antikoncepčním činidlem je steroidní sloučenina, mající profil aktivity zásadně spojující progestagenní a estrogenní aktivitu. Byly nalezeny steroidy, které vykazují vynikající kombinovaný profil biologických vlastností pro použití k antikoncepci, zvláště pak prostřednictvím monoterapie. Tyto steroidy jsou zvoleny ze skupiny, sestávající ze steroidů, odpovídajících strukturnímu vzorci (I) a prekursorů takových látek, přičemž vytečkované čáry každá nezávisle vyznačují volitelnou vazbu.



Antikoncepční sada

Oblast techniky

Vynález z oblasti hormonální antikoncepce se týká antikoncepční sady, obsahující prostředky k dennímu podávání antikoncepčního činidla (agens). Vynález se také týká určitých steroidních sloučenin, majících vynikající profil biologických vlastností vzhledem k jejich použití jako antikoncepční činidla. Konkrétněji se vynález týká sloučenin, majících takový profil, který je činí vhodné pro použití v antikoncepci tzv. "monoterapií", tj. podáváním jediné aktivní látky, jež sama o sobě poskytuje požadovanou aktivitu, předcházející otěhotnění, ženám v plodném věku.

Dosavadní stav techniky

Mnoho běžných antikoncepčních sad poskytuje k podávání ženám v plodném věku dvě odlišná činidla (agens), obvykle progestagen a estrogen. V závislosti na specifickém prostředku mohou být tato činidla podávána různými cestami a v různých režimech. Nejobvyklejší jsou sady, poskytující antikoncepční režim nazývaný "kombinovaný typ antikoncepce", při němž jsou denní dávkovací jednotky obsahující jak progestagen, tak i estrogen, obvykle podávány 21 po sobě následujících dnů, přičemž se v jedné či více fázích odlišují různým množstvím a poměrem obou aktivních látek a ve zbývajících dnech 28 denního cyklu se podává placebo nebo se uplatňuje interval bez podávání pilulek.

Známé jsou i antikoncepční sady, v nichž je poskytována jedna látka. Ty jsou obvykle typu "pouze progestagen". I když jsou takové "pilulky-pouze-s-progestagenem" (progestagen-only-pills, POPs) výhodné v tom, že zamezují podávání estrogenu, jejich nevýhodou je často nedostatečná kontrola cyklu, jak je zřejmé z nepravidelného krvácení, stejně jako z odpovídajícího vynechávání menstruace.

Je tedy žádoucí začlenit estrogenní složku, kterou je obvykle ethinylestradiol. V tomto oboru jsou některé méně žádoucí vlastnosti (hemostáza, riziko rakoviny) kombinovaných antikoncepčních prostředků přisuzovány zejména této estrogenní složce. Předmětem vynálezu je poskytnout, používáním jediné sloučeniny, která vykazuje profil aktivity zahrnující jak požadovanou progestagenní, tak i požadovanou estrogenní aktivitu, antikoncepční prostředek, vedoucí k dobré kontrole cyklu bez vystavování výše uvedeným méně žádoucím vlastnostem. Dále je předmětem vynálezu poskytnutí antikoncepčního prostředku, který má výhodu vyloučení ethinylestradiolu, avšak současně si podržel příznivý účinek ethinylestradiolu na lipidový profil.

V oboru je vazba na estrogenní receptor obvykle popisována ve vztahu ke steroidům, které, právě jako estradiol, mají aromatický kruh A. Například souborný článek autorů Anstead a spol. v časopise Steroids 62, 269-303, 1977, popisuje vazbu velkého množství takových steroidních struktur, které nesou různé substituenty, na estrogenní receptor v podmínkách *in vitro*. Taková zjištění, kromě toho, že se netýkají aktivity *in vivo*, neumožňují žádné předpoklady ohledně vazby jiných, nearomatických struktur na estrogenní receptor, natož pak ve vztahu ke smíšené estrogeně/progestagenní aktivitě.

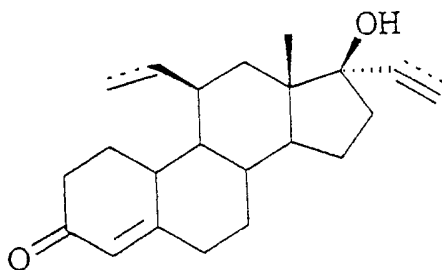
Podstata vynálezu

Předkládaný vynález nyní poskytuje antikoncepční sadu, obsahující prostředky k dennímu podávání antikoncepčního činidla, vyznačující se tím, že jediným antikoncepčním činidlem je steroidní sloučenina, která má profil aktivity neodmyslitelně kombinující progestagenní a estrogenní aktivitu. Vynález také spočívá v použití steroidní sloučeniny, mající profil aktivity neodmyslitelně kombinující progestagenní a estrogenní aktivitu, k výrobě antikoncepčního farmaceutického prostředku, v němž je uvedená sloučenina jediným antikoncepčním činidlem. Konkrétněji vynález spočívá v použití steroidní sloučeniny, zvolené ze skupiny, sestávající ze steroidů, které

odpovídají níže uvedenému strukturnímu vzorci I, jejich prekursorů a farmaceuticky přijatelných solí takových látek, k výrobě antikoncepčního farmaceutického prostředku.

Předkládaný vynález je zejména umožněn nečekaným nálezem typu sloučenin, které vykazují vzácný profil aktivity v tom, že jsou současně progestagenní (P) a estrogenní (E) a obě aktivity se u nich vyskytují na poměrně vysoké úrovni. Jediné antikoncepční činidlo, které má být použito v sadě podle vynálezu, je tedy steroidní sloučeninou, mající profil aktivity neodmyslitelně spojující progestagenní a estrogenní aktivitu do takové míry, že "minimální aktivní dávka" (MAD) jak v testu Allen-Doisy pro estrogenní aktivitu, tak i v testu McPhail pro progestagenní aktivitu, je menší nebo rovnající se 250 $\mu\text{g/kg}$. Odborníkovi v oboru bude zřejmé, že výraz "jediné antikoncepční činidlo" nevylučuje kombinování uvedených steroidů s jakýmkoli jiným progestogenem a/nebo estrogenem, který není v menší dávce antikoncepčně účinný, v rozsahu který je žádoucí pro jemné vyladění aktivního profilu. Přednost se dává tomu, aby jedinou přítomou aktivní sloučeninou byl steroid se smíšeným profilem.

Vhodné sloučeniny podle vynálezu zahrnují ty, které vyhovují následujícímu strukturnímu vzorci I:

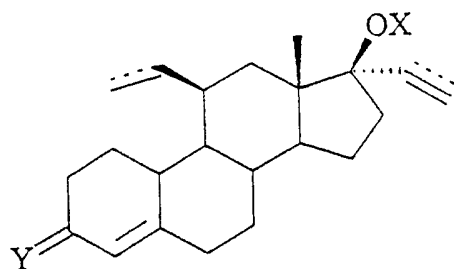


vzorec I

kde tečkované čáry každá nezávisle označují možnou přídatnou vazbu.

V jednom ztělesnění se vynález týká použití takových sloučenin pro výrobu antikoncepčního farmaceutického prostředku. V jiném ztělesnění je

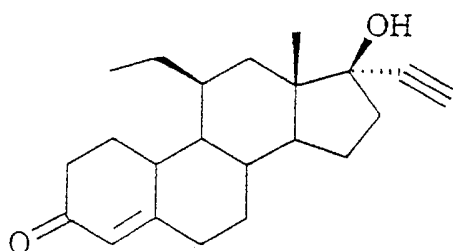
vynálezem antikoncepční sada, zahrnující prostředky pro denní podávání kteréhokoli z výše uvedených steroidů jako antikoncepčního činidla. V ještě jiném ztělesnění poskytuje vynález způsob antikoncepce, zahrnující podávání účinného množství steroidní sloučeniny jak byla popsána výše, ženám v plodném věku. Autoři vynálezu do něho zamýšlejí zahrnout sloučeniny o vzorci I, stejně jako jejich prekursory, tj. odpovídající sloučeniny, jejichž substituenty jsou snadno metabolisovatelné na aktivní sloučeninu podle vzorce I, nebo jsou snadno štěpeny na takové sloučeniny během svého podávání. Kromě nejobvyklejších prekursorů se tedy vynález týká i sloučenin, odpovídajících vzorci II a jejich farmaceuticky přijatelných solí.



vzorec II

kde tečkované čáry každá nezávisle označují možnou přídatnou vazbu, Y představuje (H,H), (O), (N-OH) nebo (H, OH) a X představuje (-H) či (-C₂-C₇ acyl), jako je -C(=O)CH₃. Upřednostňovány jsou 3-keto sloučeniny, tj. sloučeniny, kde Y je (O). Hlavní vlastností jiných možných substituentů na uhlíkovém atomu číslo 3 je podle vynálezu to, že jsou prekursory upřednostňovaných 3-ketosloučenin. Podobná hlediska platí pro substituent X, v němž je volitelná esterová skupina prekursorem upřednostňované aktivní sloučeniny, u níž je skupina OX představována skupinou OH. Z důvodů jasnosti je zde vynález popsán ve vztahu k aktivním sloučeninám o vzorci I, ale zamýšleno je začlenění alespoň prekursorů, popsaných ve vztahu ke vzorci II.

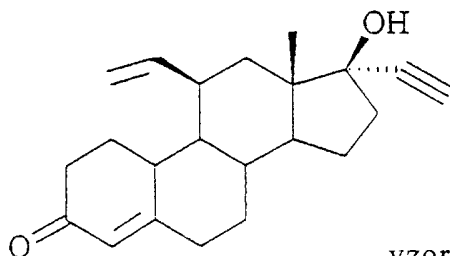
V upřednostňovaném ztělesnění je sloučeninou, použitou v předkládaném vynálezu, (11 β ,17 α)-11-ethyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-on (Org 4060), mající následující strukturní vzorec III:



vzorec III

Tato sloučenina, která je známá z US 3 325 520 jako složka směsi, z US 5 710 144 jako léčivo k léčbě obtíží při menopauze a z GB 1 190 240 jako výchozí sloučenina pro syntézu dalších steroidů, překvapivě vykazuje vlastnosti, které ji činí velmi výhodnou pro použití v antikoncepci.

Ještě dalším upřednostňovaným ztělesněním vynálezu je sloučenina, odpovídající strukturnímu vzorci IV.



vzorec IV

Tato sloučenina (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-on (Org 4325) patří do třídy steroidních sloučenin, známých obecně z US 4 292 251. Tento dokument popisuje skupinu sloučenin se škálou možných vlastností. Netýká se sloučenin, majících specifický smíšený E/P profil, ani antikoncepce monoterapií. V tomto upřednostňovaném ztělesnění nyní vynález poskytuje sloučeninu, která vykazuje značnou odlišnost vzhledem k profilu biologických vlastností ve srovnání se strukturně podobnými sloučeninami, známými z US 4 292 251. Tato značná odlišnost, tj. neočekávaný směsný E/P profil, činí Org 4325, stejně jako prekursory této látky a její farmaceuticky přijatelné sole, vysoce vhodnými pro použití v antikoncepci monoterapií.

Podle vynálezu se použití takových steroidů upřednostňuje v antikoncepci monoterapií. Odborníkovi v oboru však bude zřejmé, že vynikající biologické vlastnosti steroidů podle vynálezu mohou těžit i z toho, pokud je kterýkoli z těchto steroidů kombinován s jinou aktivní látkou, například progestagenním nebo estrogenním steroidem.

Předkládaný vynález dále poskytuje antikoncepční sadu, v níž je jediná aktivní látka mající jak progestagenní, tak i estrogenní vlastnosti podávána například 18 až 30 a lépe 21 až 25 dní, přičemž zbývající dny cyklu jsou intervalem "bez pilulky" nebo s podáváním placeba. V principu je možný kterýkoli jiný počet dnů, ale z praktických důvodů je to méně žádoucí. Je také možné se vyhnout intervalu bez pilulek či s podáváním placeba, tj. poskytovat nepřetržité (denní) podávání výše zmíněné směsné estrogeně/progestagenní sloučeniny. Mohou tak být využity různé výhody výše zmíněných sloučenin, ale vzhledem k tomu, že nepřetržitý režim vede k nedostavení se menstruace (amenoree), dává se přednost vložení intervalu bez pilulek nebo s podáváním placeba.

Sady podle vynálezu poskytují antikoncepci monoterapií spíše než kombinací složek, majících oddělené aktivity, ale zahrnují estrogenní složku k dosažení antikoncepční účinnosti a kontroly cyklu, srovnatelných s těmito parametry u kombinovaných antikoncepčních prostředků. Interval bez pilulek nebo s podáváním placeba bude sloužit pro zachování krvácení, které je obecně považováno za žádoucí, kromě jiného pro maximální možnou nápodobu přirozeného cyklu a pro poskytnutí jistoty, že nedošlo k otěhotnění.

Současné steroidy mohou být podávány různými cestami. Například mohou být zvoleny prostředky pro plynulé uvolňování, ale přednost se dává tomu, aby prostředky pro podávání byly ve formě následných denních dávkovacích jednotek, zejména tablet pro orální podávání.

Výraz "dávkovací jednotka" obecně odpovídá fyzikálně samostatným jednotkám vhodným jako jednotkové dávky pro člověka, z nichž každá obsahuje předem určené množství aktivní látky, vypočítané k vytvoření požadovaného účinku, například tabletám, pilulkám, práškům, čípkům, kapslím a podobně.

Způsoby a směsi pro výrobu takových dávkovacích jednotek jsou odborníkům dobře známé. Běžné techniky výroby tablet nebo pilulek, obsahujících aktivní složky, jsou například popsány ve standardním odkazu Gennaro se spol., Remington's Pharmaceutical Sciences (18. vydání, Mack Publishing Company, 1990, viz zvláště Část 8: Pharmaceutical preparations and their manufacture).

Pro výrobu dávkovacích jednotek, např. tablet, se předpokládá použití běžných přídavných látek, například plnidel, barviv, polymerních pojiv a podobně. Obecně jakoukoli farmaceuticky přijatelnou přídavnou látku, která se nestřetává (neinterferuje) s funkcí aktivních sloučenin, lze použít v jenom nebo více prostředcích.

Vhodné nosiče, se kterými mohou být prostředky podávány, zahrnují laktózu, škrob, deriváty celulózy a podobně ve vhodných množstvích. Upřednostňovaným nosičem je laktóza. Použity mohou být rovněž směsi nosičů.

Způsob výroby sady podle vynálezu zahrnuje smísení předem určeného množství jednoho nebo více z dříve zmíněných steroidních sloučenin, majících progestagenní a estrogenní aktivitu, volitelně spolu s jiným estrogenním nebo progestagenním steroidem, s předem stanoveným množstvím pomocných látek a úpravu směsi na dávkovací jednotky. Výsledné sady mohou obsahovat jakékoli množství denních dávkovacích jednotek, ale obecně budou přizpůsobeny stanovené délce menstruačního cyklu obsahem 18 až 30 a lépe 20 až 28 denních dávkovacích jednotek. Upřednostňované sady jsou ve formě,

přizpůsobené normální délce lidského menstruačního cyklu a obsahují 21 až 25, nejlépe pak 21 uvedených, denně po sobě následujících dávkovacích jednotek a volitelně také placebové dávkovací jednotky k vytvoření úplných 28 až 32 denních dávkovacích jednotek.

Upravení směsi na dávkovací jednotky obecně zahrnuje lisování směsi do tablet, plnění kapslí suchou směsí nebo plnění kapslí vlhkou směsí.

Jak bylo uvedeno výše, prostředky pro podávání steroidů podle vynálezu mohou být rovněž v odlišné formě než jsou denní tablety, například ve formě implantátu nebo intravaginálního členu, jako je vaginální kroužek, nebo jiného typu nepřetržitě uvolňujícího zařízení.

Způsoby výroby zařízení pro nepřetržité uvolňování jako jsou implantát a vaginální kroužky jsou v oboru známé. K tomu je uveden odkaz na práci Jorge Hellera "Drug delivery in the plastic age" v knize "Innovations in drug delivery; Tom Sam a Jasper Fokkens ed., na str. 134 až 145. Pro upřednostňovaný antikoncepční implantát je uváděn také odkaz na EP 303 306. Odborníkům v oboru je známo mnoho forem vaginálních kroužků, uvolňujících dvě látky. S výhodou do kroužku tvarovaný systém uvolňující léčivo, který může být použit v předkládaném vynálezu, zahrnuje alespoň jeden úsek, obsahující jádro z termoplastického polymeru, které obsahuje steroidní sloučeninu se směsným profilem v množství, umožňujícím přímé uvolňování sloučeniny ve fyziologicky žádoucích množstvích.

Denní dávka steroidů podle vynálezu, která může být až do 1 mg, se obecně pohybuje v rozmezí od 50 do 500 μg a lépe od 30 do 300 μg . U sloučenin podle vzorců III a IV činí množství, které má být podáváno, s výhodou 50 až 250 μg za den a lépe pak 100 až 200 μg za den. Nejupřednostňovanější denní dávka v případě antikoncepce monoterapií činí 140 až 160 μg . U Org 37678, což je sloučenina odpovídající vzorci I, kde jsou

nepřítomné obě z možných přídavných vazeb, jsou dávky typicky 1,5 až 2 krát vyšší, s výhodou byly zvoleny jako 200 až 300 μg .

Steroidy, používané v předkládaném vynálezu, mohou být vyrobeny podle obecných údajů z US 5 710 144 a US 4 292 251.

Vynález bude dále vysvětlen s odkazem na následující příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-on byl připraven z cyklického 3-(1,2-ethandiyl acetalu) (11 β)-11-ethenylester-5-en-3,17-dionu následovně:

(i) suspenze 57,5 g terciálního butoxidu draselného v 585 ml vysušeného tetrahydrofuranu (THF) byla ochlazena v ledu na 0°C a následně touto směsí procházel po 2 hodiny acetylen. Poté byla ledová lázeň odstraněna. Dále byl po kapkách přidán roztok 15,0 g cyklického 3-(1,2-ethandiyl acetalu) (11 β)-11-ethenylester-5-en-3,17-dionu ve 156 ml vysušeného THF a acetylen byl ponechán procházet výslednou směsí při teplotě místnosti. Po 2 hodinách bylo pomalu přidáno 350 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a výsledná směs byla dvakrát extrahována octanem ethylnatým, obsahujícím přibližně 2 % pyridinu. Spojené extrakty byly dvakrát promyty nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (solankou), vysušeny přes síran sodný a zahuštěny za sníženého tlaku k poskytnutí 16,2 g cyklického 3-(1,2-ethandiyl acetalu) (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu.

(ii) K roztoku 16,2 g cyklického 3-(1,2-ethandiyl acetalu) (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu v 870 ml

acetonu bylo přidáno 44 ml 4N HCl a výsledná směs byla při teplotě místnosti míchána pod dusíkovou atmosférou po dobu 3,5 hodiny. Následně byla reakční směs nalita do 3,5 l vody, která pak byla trojnásobně extrahována octanem ethylnatým. Spojené extrakty byly jednou promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (solankou), vysušeny přes síran sodný a zahuštěny za sníženého tlaku k poskytnutí 14,0 g surového materiálu. Tento surový materiál byl dvojnásobně krystalizován ze směsi chloridu methylnatého a acetonu (K_1 : 1,2 g, K_2 : 4,8 g). Matečný výluh ze druhé krystalizace byl zahuštěn za sníženého tlaku a zbytek byl vyčištěn bleskovou chromatografií (toluen:octan ethylnatý = 8:2) k získání dalších 3,8 g produktu. Tento materiál byl spojen s K_1 a K_2 a přidáno bylo 50 ml diethyletheru. Výsledná suspenze byla zahřívána pod zpětným chladičem (při refluxu) po dobu 4 hodin, chlazená po 60 hodin na 5°C a krystaly byly po promytí 3 ml studeného diethyletheru shromážděny filtrací (9,0 g). Vzhledem k tomu, že dvojnásobné opakování tohoto postupu nezlepšilo čistotu produktu, jako konečný krok čištění byla použita blesková chromatografie (heptan:aceton = 7:3) k získání 6,3 g čistého (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu.

Teplota tání 186,8 °C. $[\alpha]_D^{20} = +29,5^\circ$ (c=1, ethanol).

Příklad 2

(11 β ,17 α)-17-acetyloxy-11-ethenyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3-on byl připraven z (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu následně: K roztoku 460 mg (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu ve 4,6 ml acetanhydridu bylo přidáno 156 mg kyseliny para-toluensulfonové a výsledná směs byla míchána při teplotě místnosti a pod dusíkovou atmosférou 4,5 hodiny. Následně byly přidány 0,4 ml 36% HCl a směs byla míchána přes noc. Surová směs pak byla vlita do 46 ml vody, která pak byla čtyřnásobně extrahována chloridem methylnatým. Spojené extrakty byly promyty nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného

(solankou), vysušeny přes síran sodný a zahuštěny za sníženého tlaku k poskytnutí surového produktu, který byl stále znečištěn odpovídajícím 3-acetyloxy-3,5-dienem.

Surový produkt byl rozpuštěn ve směsi 28 ml acetonu a 0,2 ml 36% HCl a výsledný roztok byl míchán 24 hodin při teplotě místnosti (po 3 a po 7,5 hodinách bylo přidáno 0,7 ml vody). Dále bylo přidáno jiných 0,2 ml 36% HCl a výsledná směs byla ještě jednou míchána přes noc při teplotě místnosti. Nakonec byla surová směs vlita do 275 ml vody, která pak byla trojnásobně extrahována octanem ethylnatým. Spojené extrakty byly promyty nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (solankou), vysušeny přes síran sodný a zahuštěny za sníženého tlaku k získání 550 mg surového produktu. Čištění za použití bleskové chromatografie (toluen:octan ethylnatý = 4:6) poskytlo 165 mg čistého (11 β ,17 α)-17-acetyloxy-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu ve formě amorfnní pevné látky.

Teplota tání 141,1-161,1 °C. $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ (c=0,5; \text{dioxan})$.

Příklad 3

Oxim (3E/Z,11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu byl připraven z (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu následovně:

K roztoku 500 mg (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu ve 2,6 ml pyridinu bylo přidáno 1,18 g hydroxylaminu.HCl a výsledná směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti a pod dusíkovou atmosférou. Následně byla reakční směs nalita do 46 ml vody, která pak byla trojnásobně extrahována chloridem methylnatým. Spojené extrakty byly promyty vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (solankou) a zahuštěny za sníženého tlaku k získání 480 mg surového oximu (3E/Z,11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu.

Krystalizace z chloridu methylnatého poskytla 260 mg směsi 3E- a 3Z-oximu v poměru 85:15.

Teplota tání 257 °C. $[\alpha]_D^{20} = +58,4^\circ (c=0,5; \text{dioxan})$.

Příklad 4

(11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4,20-dien-3-on byl připraven z (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu následovně:

K suspensi 175 mg Lindlarova katalyzátoru v 15 ml ethanolu, na niž se předem působilo 25 minut plynným vodíkem, byl přidán roztok 500 mg (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu v 5 ml ethanolu a výsledná směs byla hydrogenována 1 hodinu při atmosferickém tlaku. Následně byl katalyzátor odstraněn filtrací surové směsi přes dicalit a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Vyčištění surového produktu bleskovou chromatografií za použití směsi toluen/octan ethylnatý (4:6) jako mobilní fáze a oxidu křemičitého nasyceného dusičnanem stříbrným jako stacionární fáze poskytlo 162 mg čistého (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4,20-dien-3-onu jako amorfni pevné látky.

Teplota tání 62,9-70,3 °C. $[\alpha]_D^{20} = +74,1^\circ (c=0,5; \text{dioxan})$.

Příklad 5

(3 α ,11 β ,17 α)-11-ethenyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3,17-diol a (3 β ,11 β ,17 α)-11-ethenyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3,17-diol byly připraveny z (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu následovně:

K roztoku 2,0 g (11 β ,17 α)-11-ethenyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu v 25 ml vysušeného THF bylo přidáno 3,14 g Li(OBu)₃AlH a výsledná směs byla míchána 2 hodiny při teplotě místnosti a pod dusíkovou atmosférou. Následně byla reakční směs nalita do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného (solanky) a zahuštěna za sníženého tlaku. Čištění bleskovou

chromatografií za použití směsi dichlormethan/aceton (95:5) poskytlo, po krystalizaci z diisopropyletheru, 100 mg čistého (3 α ,11 β ,17 α)-11-ethenyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3,17-diolu a 700 mg čistého (3 β ,11 β ,17 α)-11-ethenyl-19-norpregn-4-en-20-yn-3,17-diolu.

3 α -isomer: teplota tání 178,5-179,1 °C.

3 β -isomer: teplota tání 147,6-148,2 °C.

Příklad 6

(11 β ,17 α)-11-ethyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-on byl připraven následovně z (11 β)-11-ethenylestr-5-en-3,17-dionu cyklického bis-(1,2-ethandiylacetátu):

(i) K roztoku 100 g výše uvedeného bisacetátu ve 3,5 l vysušeného tetrahydrofuranu bylo přidáno 5 g oxidu platiničitého a směs byla hydrogenována při teplotě místnosti do chvíle, kdy už nebyl žádný další vodík přijímán. Směs byla zfiltrována přes celit, zbytek byl dvakrát promyt tetrahydrofuranem a spojené filtráty byly zahuštěny za sníženého tlaku k získání 93 g surového krystalického (11 β)-11-ethylestr-5-en-3,17-dionu cyklického bis-(1,2-ethandiylacetátu), který byl použit v následujícím kroku bez dalšího čištění.

(ii) Diketal z předcházejícího kroku (10 g) byl suspendován v 50 ml acetonu. K této suspenzi byl opatrně přidán roztok 6,7 ml vody a 3,3 ml kyseliny sírové. Směs byla míchána 1 hodinu při teplotě místnosti a poté byla vlita do roztoku 20 g octanu sodného ve 100 ml vody. Směs byla ochlazená v ledové lázni; vzniklá sraženina bylo odfiltrována a zbytek byl promýván vodou až do získání neutrálního promývacího roztoku. Poté byl zbytek shromážděn a vysušen a poskytl 7,5 g surového (11 β)-11-ethylestr-5-en-3,17-dionu, který byl bez dalšího čištění použit v následujícím kroku.

(iii) Plynný acetylen byl ponechán 2 hodiny procházet suspenzí 16,5 g terciárního butoxidu sodného ve 100 ml vysušeného tetrahydrofuranu. K této

suspenzi byl po kapkách přidán roztok 10 g diketonu z předcházejícího kroku v 50 ml vysušeného tetrahydrofuranu. Směs byla 2 hodiny míchána při teplotě místnosti za stálého průchodu acetylenu. Následně byl opatrně přidán roztok 15 ml kyseliny sírové v 30 ml vody a směs byla míchána další 2 hodiny. Poté byl pomalu přidán roztok 40 g octanu sodného v 250 ml vody a směs byla 15 minut zahřívána na 75°C. Poté byla organická rozpouštědla oddestilována a zbytek byl ochlazen na teplotu místnosti. Vytvořila se sraženina, která byla odstraněna filtrací a zavedena do 600 ml toluenu. Poté bylo přidáno aktivní dřevěné uhlí, směs byla zahřáta na 65°C, zfiltrována a zahuštěna za sníženého tlaku. Surový produkt byl rekrystalizován ze směsi ethanol/voda k získání 6,5 g (11 β ,17 α)-11-ethyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-onu. Teplota tání 222 °C. $[\alpha]_D^{20} = -16,1^\circ (c=1; \text{dioxan})$.

Srovnávací příklad

- (A) Totožný s příkladem II(b) v US 4 292 251.
 (B) Totožný s příkladem XIII v US 4 292 251 /včetně postupů z příkladu VI(a) a (b) tamtéž/.

Příklad farmaceutického prostředku

Byly připraveny farmaceutické směsi, obsahující steroid podle předkládaného vynálezu. Pro ilustraci je zvolena sloučenina z příkladu 6 (Org 4060). Sloučenina se smísí s dalšími přísadami standardním způsobem a směs se podrobí granulaci. Směs je následovná, přičemž stejná úprava je použitelná i pro ostatní sloučeniny včetně Org 4325:

Org 4060 (aktivní složka)	1-10 hmotn. %
kukuřičný škrob (desintegrační činidlo)	15 hmotn. %
hydroxypropylcelulóza (pojivo)	3 hmotn. %
laktóza 200 M (ředicí složka)	do 100 hmotn. %

Příklad testu A

Některé steroidy, sloučeniny podle vynálezu stejně jako sloučeniny nepatřící do vynálezu, byly podrobeny testování odpovídajících biologických vlastností, progestagenní aktivity a estrogenní aktivity. Progestagenní aktivita byla stanovována prostřednictvím McPhailova testu, estrogenní aktivita prostřednictvím Allen-Doisyho testu. Oba testy jsou v oboru známé, a mohou být popsány následovně:

McPhailův test:

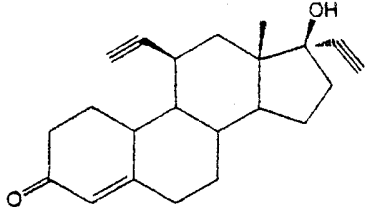
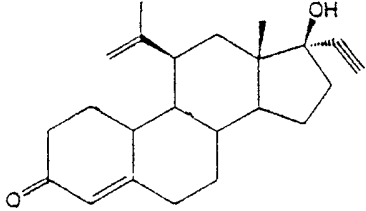
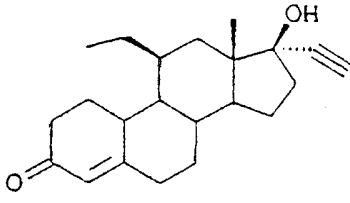
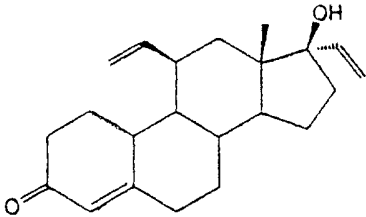
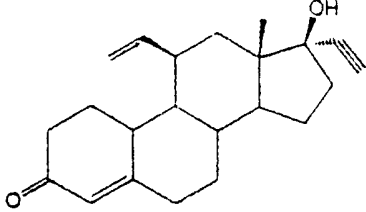
Jde o test prováděný in vivo u králíků pro vyhodnocení progestagenní aktivity sloučenin histologickým zhodnocením diferenciací endometriální tkáně (děložní sliznice). Králíci jsou 8 dní senzibilizováni estradiolem a následně je po 5 dní orálně podávána progestagenní sloučenina. Zvířata jsou usmrcena (60 mg pentobarbitonu/králík i.v.) a ze dvou odlišných částí každého vaginálního rohu jsou připraveny příčné řezy barvené hematoxilinem-eosinem. Na progestinu závislý vývoj endometria se stanovuje mikroskopicky a hodnotí škálou od 0 do 4 (J. Van der Vies a J. De Visser, Endocrinological studies with desogestrel, Drug Res. 33, 231-236, 1983).

Allen-Doisyho test

Test prováděný in vivo u krys se používá ke stanovení estrogenní aktivity sloučenin ohodnocením rohovatění vaginální sliznice na vaginálních stěrech. Dospělé krysí samice jsou podrobeny odnětí vaječníků a ve třetím týdnu poté jsou senzitivizovány jednou dávkou estradiolu (1 µg v den 1). Sedm dní po senzitivizaci se testovaná sloučenina podává jednou v den 8 a dvakrát v den 9. Vaginální stěry jsou odebrány odpoledne v den 10, dvakrát v den 11 a opět ráno v den 12. Stěry jsou barveny podle Giemsy a je stanoven počet pozitivních stěrů (J. Van der Vies a J. De Visser, Endocrinological studies with desogestrel, Drug Res. 33, 231-236, 1983).

Výsledky:

Výsledky testů jsou znázorněny v následující tabulce.

sloučenina	struktura	McPhail ($\mu\text{g/kg}$)	Allen-Doisy ($\mu\text{g/kg}$)
srovnání A (Org 4433)		63-125	2000
srovnání B (Org 10436)		>1000	>125
Příklad 6 (Org 4060)		250	63-125
Příklad 4 (Org 37678)		125	250
Příklad 1 (Org 4325)		63-125	32

Příklad testu B

Sloučenina z Příkladu 6 byla použita ke studiím na opicích.

Použity byly dospělé samice makaků (*Macaca Arctoides*) ve stáří 5 až 20 let s ověřeně pravidelným menstruačním cyklem. Opice byly chovány v kolonii přibližně 35 samic a jednoho samce po vasektomii. Pokusy byly schváleny Výborem pro používání zvířat (Animal Use Committee, DEC, AEP č. E97A0801PV E). Třem z těchto opic byla podávána sloučenina z příkladu 6 v dávce 8 µg/kg za den. První den menstruačního krvácení byl považován za den 1 cyklu a pokusy začínaly předléčebným kontrolním cyklem (den 1 pokusu). Léčba (denní) začínala v den 2 léčebného cyklu do dne 22. Sloučeniny byly podávány orálně katetrem při slabé anestezii ketaminem® (v dávce závislé na zvířeti, i.m. 10 mg/kg či méně). Po podání sloučenin byla zvířata chována odděleně pro nabytí vědomí a ověření zvracení. Po dvou hodinách byla zvířata ponechána vrátit se do kolonie. Poléčebný cyklus začínal po (předpokládaném) menstruačním krvácení v léčebném cyklu. Vzorky krve k analýze úrovně estradiolu a progesteronu byly během pokusu odebírány dvakrát týdně (vždy v pondělí a ve čtvrtek). Vzorky krve byly odebírány ze stehenní žíly za použití trubiček (sond) Vacutainer (Venojet). Cykličnost byla sledována také denním odebíráním vaginálních stěrů aplikátorem s bavlněnou špičkou. Vaginální krvácení bylo děleno na jasné krvácení (hodnocení = +) a menší krvácení (hodnocení = ±) .

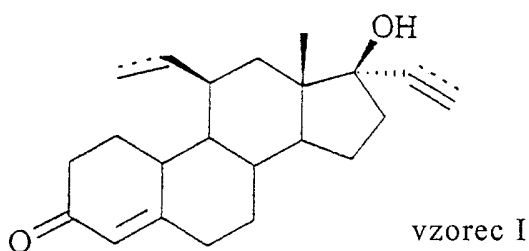
Veškeré opice, které obdržely sloučeninu z příkladu 6, vykazaly inhibici ovulace; dvě ze tří vykazaly ústup krvácení; u žádné se neprojevovalo občasné (nesouvislé) krvácení. Tyto výsledky ukazují, že směsná E/P sloučenina je vysoce vhodná jako antikoncepční látka: inhibování ovulace je vynikající a pokud zároveň podáván oddělený estrogen, jsou rovněž dobré i charakter krvácení a kontrola cyklu.

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

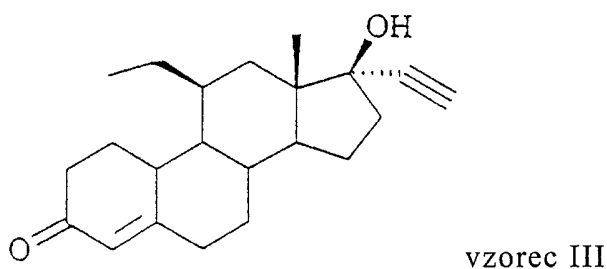
1. Antikoncepční sada, zahrnující prostředky pro denní podávání antikoncepčního činidla, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jediným antikoncepčním činidlem je steroidní sloučenina, mající profil aktivity zásadně spojující progestagenní a estrogenní aktivitu.

2. Antikoncepční sada podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že steroidní sloučenina je zvolena ze skupiny, sestávající ze steroidů odpovídajících strukturnímu vzorci I, jejich prekursorů a jejich farmaceuticky přijatelných solí,



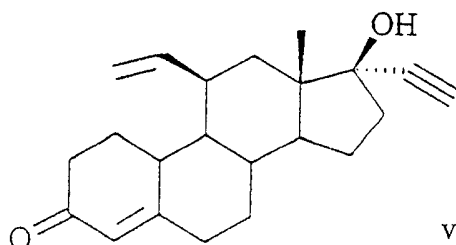
kde tečkované čáry každá nezávisle označují možnou přídatnou vazbu.

3. Antikoncepční sada podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že steroidní sloučenina odpovídá strukturnímu vzorci III,



nebo je prekursorem či farmaceuticky přijatelnou solí takové sloučeniny.

4. Antikoncepční sada podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že steroidní sloučenina odpovídá strukturnímu vzorci IV,



vzorec IV

nebo je prekursorem či farmaceuticky přijatelnou solí takové sloučeniny.

5. Antikoncepční sada podle kteréhokoli z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředky pro denní podávání jsou ve formě 18 až 30 následných dávkovacích jednotek, z nichž každá obsahuje 100 až 300 µg steroidu.

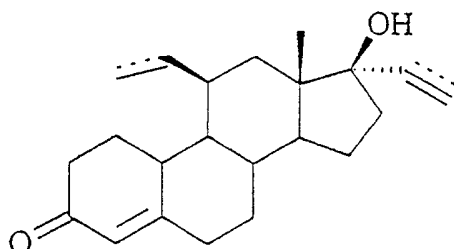
6. Antikoncepční sada podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství denních dávkovacích jednotek je 21 až 25.

7. Antikoncepční sada podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje placebové dávkovací jednotky, doplňující celkový počet na 28 až 32 denních dávkovacích jednotek.

8. Antikoncepční sada podle kteréhokoli z nároků 5 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že po sobě následujícími denními dávkovacími jednotkami jsou tablety pro orální podávání.

9. Použití steroidní sloučeniny, mající profil aktivity zásadně spojující progestagenní a estrogení aktivitu, k výrobě antikoncepčního farmaceutického prostředku, v němž je uvedena sloučenina jediným antikoncepčním činidlem.

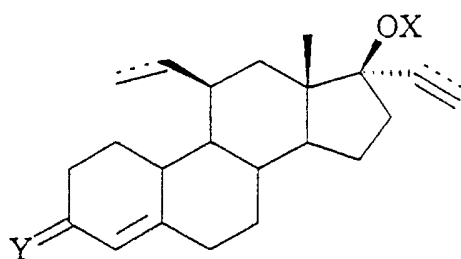
10. Použití steroidní sloučeniny, zvolené ze skupiny, sestávající ze steroidů odpovídajících strukturnímu vzorci I, jejich precursorů a jejich farmaceuticky přijatelných solí,



vzorec I

kde tečkované čáry každá nezávisle označují možnou přídatnou vazbu, pro výrobu antikoncepčního farmaceutického prostředku.

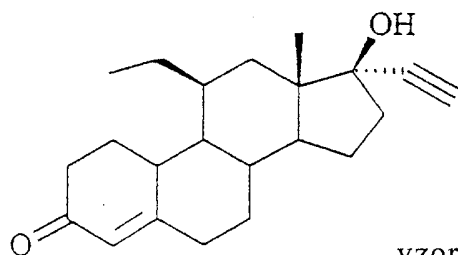
11. Použití podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že steroidní sloučenina je sloučeninou odpovídající strukturnímu vzorci II, nebo její farmaceuticky přijatelnou solí:



vzorec II

kde tečkované čáry každá nezávisle označují možnou přídatnou vazbu, Y představuje (H,H), (O), (N-OH) nebo (H, OH) a X představuje (-H) či (-C₂-C₇ acyl).

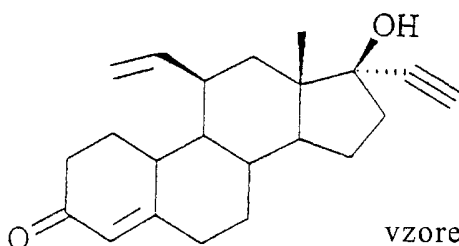
12. Použití podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že steroidní sloučenina odpovídá strukturnímu vzorci III:



vzorec III

nebo je prekursorem či farmaceuticky přijatelnou solí takové sloučeniny.

13. Použití podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že steroidní sloučenina odpovídá strukturnímu vzorci IV:



vzorec IV

nebo je prekursorem či farmaceuticky přijatelnou solí takové sloučeniny.

14. Použití podle kteréhokoli z nároků 10 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že farmaceutický prostředek je antikoncepčním prostředkem pro monoterapii.

15. Způsob antikoncepce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje u žen v plodném věku podávání účinného množství steroidní sloučeniny, zvolené ze skupiny, sestávající ze steroidů, odpovídajících strukturnímu vzorci I, a jejich prekurzorů .

16. Způsob antikoncepce podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání 100 až 300 μg sloučeniny odpovídající vzorci III po

27.11.00

21 až 25 následujících dnů, po němž následuje interval bez pilulek, nebo interval podávání placebo, v délce 3 až 7 dnů.

Zastupuje: