(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/56

(45) 공고일자 1999년03월20일
(11) 등록번호 특0180225
(24) 등록일자 1998년12월01일

(21) 출원번호 특1990-014224
(22) 출원일자 1990년09월06일
(65) 공개번호 특1991-005873
(43) 공개일자 1991년04월27일

(30) 우선권주장 89-11699 1989년09월07일 프랑스(FR)
(73) 특허권자 로우셀-우크라프 위베르 프리뗄
프랑스공화국 75007 파리 불르바르 데 젱발리드 35
(72) 발명자 장 앙드레 그랑다당
프랑스공화국 94100 셍모르 데 포세 애브뉘 가부리엘 빼리 56
(74) 대리인 장수길

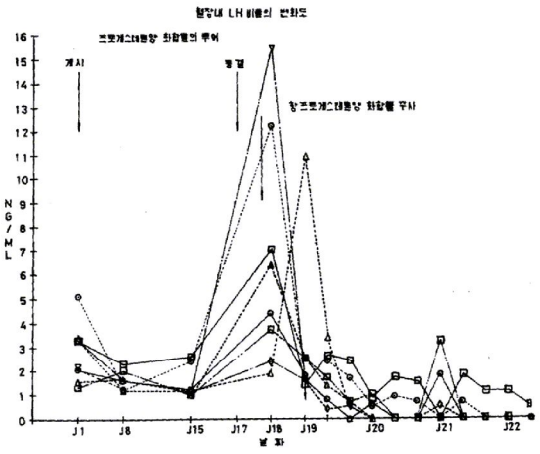
심사관 : 길이용

(54) 항프로게스테론양 화합물로 이루어지는 배란 자극용 제약조성물

요약

본 발명은 항프로게스테론양 활성을 갖는 하기 일반식 (I)에 해당하는 화합물 및 제약상 허용되는 그의 산 부가염 또는 염기 부가염의 새로운 용도인 배란 자극 용도 및 그 제약 조성물에 관한 것이다. 이 항프로게스트론양 활성을 갖는 화합물은 가축은 물론, 여성의 불임증 치료에도 이용될 수 있다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

항프로게스테론양 화합물로 이루어지는 배란 자극용 제약 조성물

[도면의 간단한 설명]

제 1도는 프로게스테론양 화합물과 항프로게스테론양 화합물 투여에 따른 혈장내 황체 형성 호르몬 비율의 변화를 나타내는 그래프.

* 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

-□- : 암송아지 6
…○… : 암송아지 7
---△--- : 암송아지 9
-·-·▽-·-· : 암송아지 10
- -- -◇- -- - : 암송아지 17
- -- -□- -- - : 암송아지 18
———○——— : 송아지 19
… △ … : 암송아지 20

[발명의 상세한 설명]

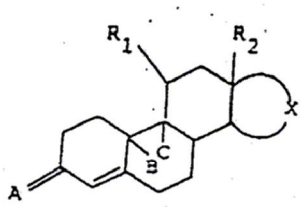
본 발명은 항프로게스테론양(progestomimetic) 화합물의 신규한 용도에 관한 것이다.

본 발명의 목적은 배란 자극을 위한 제약 조성물의 제조에 있어서의 항프로게스테론양 화합물의 신규한 용도에 관한 것이다.

본 발명에 의한 상기 신규한 용도는 의학 및 수의학에서 이용할 수 있다.

더욱 구체적으로, 본 발명의 목적은 항프로게스테론양 활성을 제공하는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(I)에 해당하는 화합물 및 그의 산 부가염 및 염기 부가염의 용도에 관한 것이다.

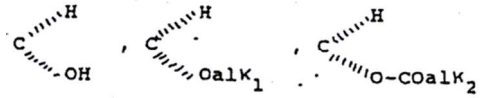
화학식 1



(I)

상기 식에서, R_1 은 1 내지 18개의 탄소 원자수를 갖고 탄소 원자에 의해 스테로이드의 핵에 결합된 동일하거나 상이한 1 이상의 헤테로 원자를 임의로 갖는 탄화 수소기를 나타내고, R_2 는 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 탄화수소기를 나타내며, X는 임의로 치환 및 불포화된 5원 또는 6원 고리의 잔기를 나타내고,

3번 위치의C=A기는 유리된 옥소기 또는 케탈에 의해 차단된 옥소기,



다음식 의 기 C=NOH기, $C=NOalk_3$ 기 또는 CH_2 기 (여기서 alk_1, alk_2 및 alk_3 는 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 알킬기 또는 7 내지 15의 탄소 원자수를 갖는 아랄킬기를 나타냄)를 나타내고, B와 C는 함께 이중 결합 또는 에폭시드 다리를 형성한다.

특히, 본 발명의 목적은 항프로게스테론양 활성을 제공하는 화합물이 R_1 은 1 내지 18개의 탄소 원자수 갖거나, 또는 탄소 원자를 통해서 스테로이드에 결합된 적어도 하나의 질소, 황, 인 또는 규소 원자를 함유하거나 아실기로 치환된 탄화수소기를 나타내는 일반식(I)에 해당하는 화합물인 것을 특징으로 하는 용도에 관한 것이다.

R_2 는 바람직하기로는 1 내지 4개의 탄소원자수를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지쇄형의 알킬기, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필 또는 부틸기를 나타낸다.

alk_1 , alk_2 또는 alk_3 가 알킬기를 나타낼때, 이는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이 소프로필기가 바람직하다.

alk_1 , alk_2 또는 alk_3 가 아랄킬기를 나타낼때, 벤질기가 바람직하다.

아실기는 아세틸 또는 프로피오닐기가 바람직하다.

산 부가염에는, 예를 들면 다음 산; 염산, 브롬산, 질산, 황산, 인산, 아세트산, 포름산, 프로피온산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 시트르산, 옥살산 글리옥실산, 아스파르트산, 알칸술폰산 (예, 메탄- 또는 에탄술폰산), 아릴술폰산 (예, 벤젠- 또는 파라톨루엔 술폰산), 아릴카르복실산으로 형성된 염이 있을 수 있다.

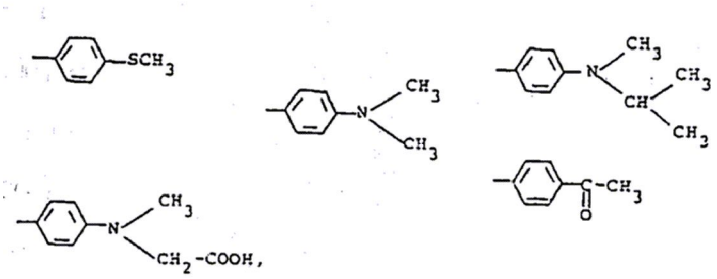
염기 부가염에는, 예를 들면 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄염 약제의 제조에 사용되는 아민염, 예를 들면 리신, 아르기닌, 시스테인, 베타인, 카르니틴, 메글루민, 퀴닌, 사르코신, 프로카인, 히스티딘 또는 N-메틸 글루카민이 있을 수 있다.

X는 바람직하기로는 임의로 치환된 5원 고리의 잔기를 나타낸다.

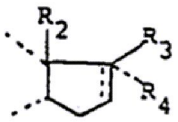
일반식 (I)의 화합물은 유럽 특허 제 0,057,115호 및 동 제 0,262,188호 및 동 제 2,566,779호 및 동 제 2,625,505, 호 및 프랑스 특허 출원 제 89 10648호 및 동 제 89 11173호에 기재 및 청구 (이들 특허에서 일반식 (I)의 화합물은 여러가지 약리학적 성질 및 특히 항프로게스테론 활성을 제공하는 것으로 기재됨)되어 있는 공지된 화합물이다.

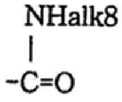
일반식(I)의 항프로게스테론양 화합물 중에서, 바람직한 것에는 일반식 (I)에서 B와 C가 이중 결합을 형성하고, R_2 가 메틸기를 나타내는 생성물, C=A기가 $\overset{O}{\overset{\|}{C}}$ 기를 나타내는 생성물, R_1 이 치환된 아릴 또는 아랄킬기, 특히,

화학식 2

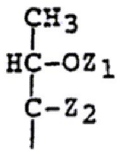


(필요할 경우, 조염화된 형태임)기를 나타내는 생성물,



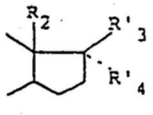
X가 다음 구조식, [상기 식 중, R_2 는 상기 정의와 동일하고, R_3 및 R_4는 동일 또는 상이하고, 수소 원자 또는 OH, $Oalk_4$, 또는 $O-COalk_5$ 기 (여기서, alk_4 및 alk_5 는 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 알킬기 또는 7 내지 15개의 탄소 원자수를 갖는 아랄킬기를 나타냄), 또는 2 내지 8개의 탄소원자수를 갖고, 필요할 경우 할로겐 원자에 의해 치환되는 알케닐 또는 알키닐기, 또는 기, 또는 $-COCH_2OCOalk_6$ 기 (여기서, alk_6기는 임의로 치환된 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 알킬기 또는 7 내지 15개의 탄소 원자수를 갖는 아랄킬기를 나타냄), 또는 $CO-CO_2H$기 또는 $CO-CO_2-alk_7$기 (식 중, alk_7 은 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 알킬기를 나타냄) 또는 기, 또는  기 (여기서, alk_8 은 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 알킬기 또는 7내지 15개의 탄소 원자수를 갖는 아랄킬기를 나타냄), 또는 -C=N기를 나타내거나, 또는 R_3 가 OH, 상기 정의한 바와 같은 $Oalk_4$ 또는 $OCOalk_5$ 를 나타낼 때 R_4 는 $-B-O-CO-A'-Z$기 (여기서, B는 포화 또는 불포화되고 1 내지 8 개의 탄소원자수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄형의 2가의 지방족 기를 나타내고, A′ 는 포화 또는 불포화되고 1 내지 6개의 탄소 원자수를 갖는 2가의 지방족 기로 임의로 차단 또는 종결된 2가 지방족기를 나타내거나, 또는 A′ 는 2가의 방향족 기를 나타내고, Z는 알칼리 금속 또는 알칼리토금속의 염, 암모늄염 또는 아민염의 염 형태로 임의로 조염화될 수 있는 -COOH 관능기 중의 어느 하나를 나타냄)를 나타내거나, 또는 R_3 가 $CO-A'-Z$기 (여기서, A′ 와 Z는 상기 정의한 바와 같음)를 나타낼 때 R_4 는 $-C\equiv C-R_5$, $-CH=CH-R_5$ 또는 $-CH_2-CH_2-R_5$ [여기서, R_5 는 수소 원자, 할로겐 원자, 3 내지 12 개의 탄소 원자수를 갖는 트리알킬실릴기 1 내지 6개의탄소 원자수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄형의 알킬기, 또는 페닐기(이들 알킬기와 페닐기는 임으로 치환되어 있음)를 나타내거나, 또는 R_3 와 R_4 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 ( ) 기 [여기서, U는 $-(CH_3)n_2$ (식 중, n_2 1,2,3 또는 4의 정수를 나타냄)의 2가 기를 나타내거나, 또는 $-CH=CH-(CH_2)n_3-$ (식 중, n_3는 1 또는 2의 정수를 나타냄)의 2가기를 나타냄] 또는)기를 형성하거나, 또는 R_3 와 R_4 는 함께 하기 구조식의 기,

화학식 3



(상기 식 중, Z_1 은 수소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 알킬기 또는 아실기를 나타내고, Z_2 는 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 알킬기를 나타냄)를 형성함]의 잔기를 나타내는 생성물, 특히 X가 하기 기,

화학식 4



(상기 식 중, R_2 는 상기 정의한 바와 동일하고, R′ $_3$ OH, -CO-$(CH_2)_2$ -COOH기 (필요할 경우 조염화됨)을 나타내고, R′ $_4$ 는 최대 4개의 탄소 원자수를 갖는 알키닐 또는 알케닐기, -HC=CH-CH_2-O-CO-$(CH_2)_2$-COOH기 또는 -C=C-CH_2-O-CO-$(CH_2)_2$-COOH기 (필요할 경우 조염화됨)를 나타내는 일반식 (I)의 생성물이 있을 수 있다.

본 발명의 바람직한 항프로게스테론양 화합물 형태 중에는 다음과 같은 화합물명의 화합물이 있을 수 있다.

- 17베타-히드록시-11베타-(4-디메틸아미노페닐)-17알파-(프로프-1-이닐)-에스트라-4.9-디엔-3-온 (이후 생성물 A로 기재함);

- 나트륨 및 (Z)-3-[베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일]-2-프로페닐 숙시네이트;

- 나트륨 및 3-[11베타-[4[(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일]-2-프로피닐 숙시네이트;

- 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 산 숙시네이트;

- 나트륨 및 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트;

- 나트륨 및 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-[(Z)-프로페닐]-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트;

- 나트륨 및 21-클로로-11베타-[4-)디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-19-노르-17알파-프레그나-4,9-디엔-20-인-17베타-일 숙시네이트;

- 나트륨 및 11베타-[4-(메틸티오)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트;

- 나트륨 및 11베타-(4-아세틸페닐)-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트;

- 나트륨 및 11베타-[4-(N-메틸 이소프로필아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트;

- [[4-[17베타-히드록시-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4.9-디엔-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세트산의 나트륨염

- [[4-[17베타-히드록시-3-옥소-17알파-(2-프로페닐)-에스트라-4,9-디엔-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세트산의 나트륨염

- [[4-[21-클로로-17베타-히드록시-3-옥소-19-노르-17알파-프레그나-4,9-디엔-20-인11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세트산의 나트륨염

- (17R) 11베타-[4-(메틸티오)-페닐]-스피로-(에스트라-4,9-디엔-17,2′ -(5H)- 푸란)-3-온;

- (17R) 11베타-(4-아세틸페닐)-스피로-(에스트라-4,9-디엔-17,2′ -(5H)-푸란)-3-온;

- 17베타 -히드록시-11베타-(4-디메틸아미노페닐)-17알파-(프로프-2-에닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온;

- 17베타-히드록시-11베타-[4-[메틸-(3-메틸부틸)-아미노]-페닐]-17알파-(프로프-1-이닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온;

- (Z) 11베타-[4-(디메틸아미노)페닐]-17베타-히드록시-17알파-[(Z)-1-프로페닐]-에스트라-4,9-디엔-3-온 및 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-17알파-프로필]-에스트라-4,9-디엔-3-온;

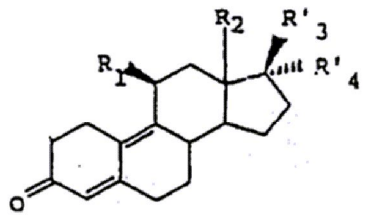
또는 (Z) 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-17알파-(1-프로페닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 (이후 생성물 B로 기재함.)

상기 화합물들은 유럽 특허 제 0,057,115호 및 동 제 0,262,188호 및 동 제 2,566,799호 및 동제 2,625,505호에 기재한 바와 같이 제조할 수 있다.

상기 특허에 기재되어 있지 않은 화합물은 이하 기재된 방법중 어느 한 방법에 따라서 제조될 수 있다.

하기 일반식(I′)의 생성물의 제조:

화학식 5

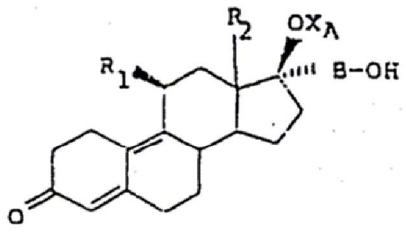


(I′)

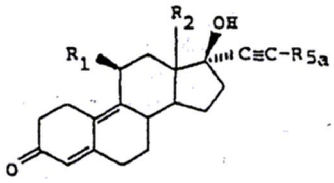
상기 식 중, R_2 는 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 지방족 탄화 수소기를 나타내고, R_1 은 1 내지 18개의 탄소 원자수를 갖고 임의로 탄소 원자를 통해서 스테로이드 핵에 결합된 1이상의 동일 또는 상이한 헤테로 원자를 갖는 탄화수소기를 나타내고, R'_3 는 OH,, $Oalk_4$, $OCOalk_5$ (여기서, alk_4 ,및 alk_5 는 상기 정의한 바와 같음)를 나타내고, R'_4 는 -B-O-CO-A'-Z (여기서, B,A 및 Z는 상기 정의한 바와 동일함)를 나타내거나, 또는 R'_3 -CO-A'-Z(여기서, A'와 Z는 상기 정의한 바와 같음)를 나타내고, R'_4 는 -C≡C-R_5, -CH=CH-R_5 또는 $-CH_2=CH_2-R_5$ (여기서, R_5 는 상기 정의한 바와 같음) 중에서 선택된 기 중 하나를 나타낸다.

A - 염기의 존재하에서 중성 용매 중의 하기 일반식 (II_A)또는 일반식 (II_B)의 생성물을 a) 필요할 경우, 보호된 반응성 관능기를 탈보호시키고, 필요할 경우 카르복시 관능기를 조염화시킨 후 하기 일반식 (III_1)의 생성물에 작용 시켜 각각 하기 일반식 (I_{A1})및(I_{B1}) 에 해당하는 일반식 (I)의 생성물을 얻거나, 또는 b) 필요할 경우, 보호된 반응성 관능기를 탈보호시킨 후 하기 일반식 (III_2)의 생성물에 작용시켜 각각 하기 일반식(IV_A) 및 (IV_B) 의 생성물을 얻고, 이들 식에서, U가 유리 카르복시기를 나타낼 때 이 생성물들은 임의적인 조염화 반응 후 일반식 (I_{A1}) 및 일반식 (I_{A1}) 의 생성물에 일치하게 되며, U가 -COORe 를 나타낼 때 이 생성물들은 하기 일반식(IV_C)및 (IV_D) 의 생성물에 일치하게 되며, 이들 생성물은 가수분해 또는 비누화시킴으로써 각각 일반식 (I_{A1}) 및 (I_{B1}) 의 생성물을 얻으며, B - 일반식(I_{B1}) 및 (IV_D) 의 생성물은, 필요할 경우 a) 삼중 결합 수소화제에 작용시켜 각각 (I_{B2}) , (I_{B4}) 및 (V_D)의 생성물을 얻고, 필요 할 경우 이 생성물을 이중결합 수소화제에 작용시켜 각각 다음 일반식 (I_{B3}) 및 (VI_D) 의 생성물을 얻거나, 또는 삼중결합을 단일 결합으로 직접 수소 첨가하기 위한 약제 작용시켜 각각 (I_{B3}) 및 (VI_D)의 생성물을 얻고, b) 일반식 (V_D) 및 (VI_D)의 생성물을 가수분해 또는 비누화시켜 각각 일반식 (I_{B2})및 (I_{B3})의 생성물을 얻는다.

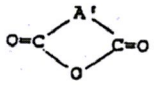
화학식 6



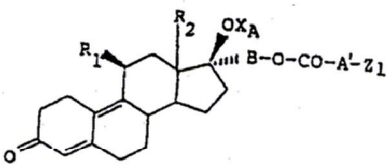
(II_A)



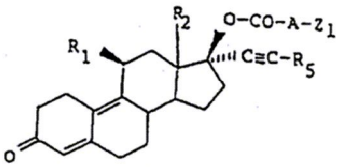
(II$_B$)



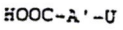
(III$_1$)



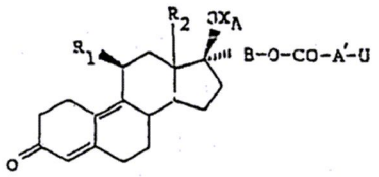
(I$_{A1}$)



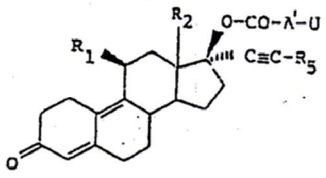
(I$_{B1}$)



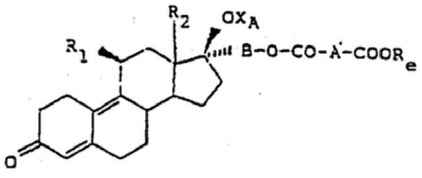
(III$_2$)



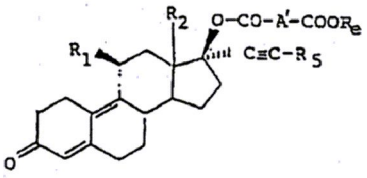
(IVA)



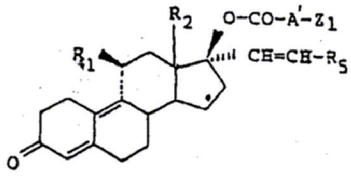
(IVa)



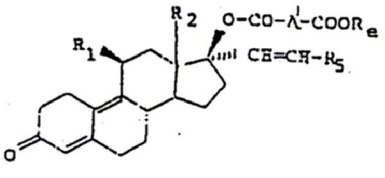
(IVc)



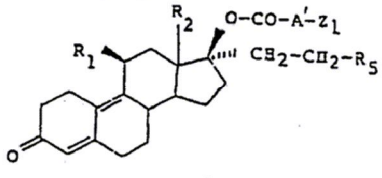
(IVb)



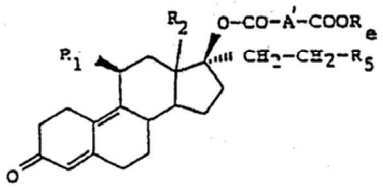
(Ia2)



(Vb)



(Ia3)



(VIb)

상기 식 중, R_1 과 R_2 는 전기와 동일한 정의를 갖고, R_{5a} 는 R_5 에 대해 상기한 값 및 반응성 관능기가 보호된 값을 갖고, Z_1 은 임의로 조염화된 카르복시기를 나타내고, U는 -COOH, -COORe (여기서, Re는 1 내지 6개의 탄소 원자수를 갖는 알킬기 또는 7 내지 12개의 탄소 원자수를 갖는 아릴알킬기를 나타냄)

중의 한 기를 나타내고, A'는 상기 정의한 바와 같다.

상기 방법의 바람직한 실시법으로 (III_1)을 (II_A) 및 (II_B)상에 작용시키는 것은 염기 및 중성 용매에서 실시되며, R_5 내에 임의적으로 포함된 히드록시 관능기는 2,3-디히드로피란의 작용에 의해 (2-테트라히드로피라닐옥시)기의 형태로 보호된다.

상기 연속적인 관능기의 탈보호는 시판 중인 술폰산 수지(산 형태)를 통해 통과시키거나 산 처리함으로써 대치된다. 반응 매체로서 제공된 중성 용매에는 클로로포름, 염화메틸렌, 아세토니트릴 또는 에틸 에테르가 있을 수 있고, 사용 염기로는 질소 함유 염기, 예를 들면 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, 피리딘 또는 N-메틸 모르폴린이 바람직하다.

삼중 결합을 이중 결합으로 수소화하기 위한 약제는 팔라듐 기재 바륨 설페이트와 같은 촉매 존재 하의 수소이다. 2중결합 또는 삼중 결합을 단일 결합으로 수소화하기 위한 약제는 팔라듐 기재 활성화된 목탄 또는 클로로 트리스(트리페닐포스핀) 로듐과 같은 촉매 존재 하의 수소이다.

일반식(III_2)의 산의 관능성 유도체는 디이소부틸 클로로포르메이트와 같은 알킬 클로로포르메이트, 또는 디시클로헥실 카르보디이미드와 같은 디시클로알킬카르 보디이미드의 작용에 의해 동일 반응계 내에서(in situ) 얻어진 무수물을 의미하는 것으로 이해된다.

-COORe의 가수분해 및 비누화, 및 카르복시 관능기의 조염화는 통상의 방법으로 실시된다.

일반식 (I')의 생성물 제조 방법을 실행하는데 사용된 일반식 (II_A) 및 (II_B)의 생성물은 일반적인방법으로 공지되어 있고 이들의 제조예는 프랑스 특허 제 2,377,418호, 동 제 2,497,807호, 동 제 2,522,328호, 동 제 2,528,434호 및 유럽 특허 제 057,115호 및 동 제 190,795호에 기재되어 있다.

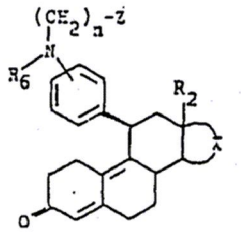
일반식 (III_1) 및 (III_2)의 생성물의 일부는 시판 중인 생성물이며, 나머지는 당업계에 숙련된 사람에게 공지된 방법: [참조 - ETAIX, annales de Chimie (7) 9 p.371

- LOVEN, J. Prakt. Chimie (2) 29 p.376

- UHLENBROEK, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas (1957 76 p.129,142]에 의해서 제조될 수 있다.

하기 일반식 (I)의 제조 :

화학식 7

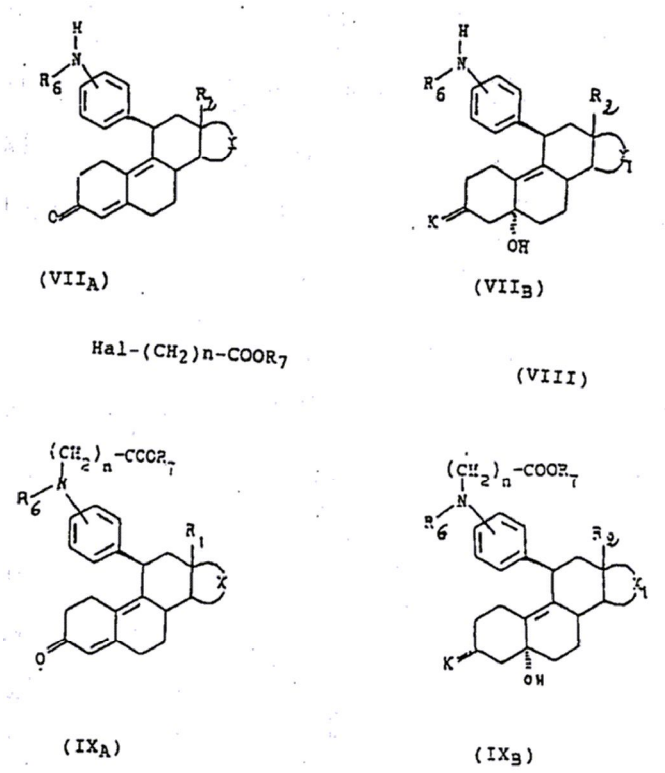


(I')

상기 식에서, R_2 는 1 내지 8개의 탄소 원자수를 갖는 지방족 탄화수소기를 나타내고, R_6 는 수소 원자 또는 1 내지 12개의 탄소 원자수를 갖는 임의로 치환된 알킬기를 나타내고, n은 1 내지 6의 값 중 하나이고, Z는 알칼리 금속 또는 알칼리토금속의 염, 암모늄염 또는 아민염의 염 형태로 유리 또는 조염화된 카르복실기를 나타내고, X는 임의로 치환 및 불포화된 5원 또는 6원 고리의 잔기를 나타낸다.

하기 일반식 (VII_A) 및 (VII_B)의 생성물을 염기의 존재 하에 하기 일반식 (VIII)의 할로게노에스테르에 작용시켜 각각 일반식 (IX_A) 및 (IX_B)의 생성물을 얻고, 일반식 (IX_A)의 생성물을 탈보호 반응시키고 보호된 반응성 관능기를 임의적으로 탈보호시킴으로써 일반식 (IX_A)의 생성물을 얻고, 이 생성물을 염기 처리시키고, 이어서 필요할 경우 산 처리시켜 일반식 (I)의 생성물을 얻는다.

화학식 8



상기 식에서, R_2,R_6 및 X는 상기 정의한 바와 같고, X_1 은 X에 대해 기재한 것과 동등한 정의를 갖고, 반응성 관능기가 보호된 값을 가지며, K는 보호된 옥소 관능기를 나타내고, Hal 은 할로겐 원자를 나타내고, n은 상기 정의한 바와 같고, R_7 은 1 내지 4개의 탄소 원자수를 갖고 1 이상의 페닐기에 의해 임의로 치환된 알킬기를 나타낸다.

에틸 브로모아세테이트와 함께 사용된 질소 함유염기에는 트리에틸 아민이 바람직하다.

삼중 결합의 2중 결합으로의 수소화는 수산화팔라듐 기재 바륨 설페이트와 같은 촉매 존재 하에서 실시되며, 단일 결합으로의 수소화는 [클로로-트리스(트리페닐포스핀)로듐]의 존재하에 실시되는 것이 바람직하다.

일반식 (I)의 생성물의 제조 방법을 실시하는데 사용된 일반식 (VII)의 생성물의 일부는 시판 중인 생성물이고, 나머지는 당 업계에 숙련된 사람에게 공지된 방법, 예를들면 문헌 [MOUREU, MURAT et TAMPIER, comptes rendus de l'Academie des Sciences, 172, P. 1268; Annales de Chimie [9] 15, p.233]에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

일반식 (VII_A) 및 (VII_B)의 생성물은 공지되어 있으며, 이들의 제조는 유럽 특허 제 0,262,188호, 동 제 0,095,572호, 동 제 0,057,155호 및 프랑스 특허 제 2,566,779호 및 동 제 2,620,707호에 기재되어 있다.

바람직한 용도에 있어서, 항프로게스테론양 화합물의 투여는 프로게스테론 또는 프로게스테론양 투여, 예를 들면 프로게스테론 투여 또는 특수 의약품 특허 5183M에 기재된 3-옥소-17-알릴-17베타-하드록시-에스트라-4,9,11-트리엔(이후 생성물 C라 기재함)으로 투여 후 실시한다.

본 발명의 화합물의 바람직한 사용 중 하나는 수의학에서 발정 동기화 치료 후 투여를 실시한다.

발정 동기화 치료는 그 자체로 배란에 긍정적인 영향을 미치지는 않는다. 본 발명의 출원의 목적은 배란을 증가 또는 자극시키는 이점을 갖고 있으며, 이는 원래 사육, 특히 상업용 사육에 큰 이점이 있다.

바람직한 실시양태에 있어서, 동물 당 0.5 내지 2.5g, 예를 들면 동물당 1.3g내지 1.6g의 투여량으로 프로게스테론으로 침지시킨 탐폰을 발정 동조 처리에 사용한다.

또다른 바람직한 실시 양태에 있어서, 생성물 C 20내지 60mg/동물/1일의 투여량을 10 내지 30 일간 음식물에 넣어 경구로 투여한다. 예를 들면 발정 동조 처리에 15내지 25일간 생성물 C 35 내지 45mg의 투여량을 사용할 수 있다.

다음으로 항프로게스테론양 생성물 또는 생성물들은 발정 동기화 치료 후 1 회 주사, 예를 들면 0.5 내지 5000mg/동물, 바람직하기로는 500 내지 5000mg/ 동물의 투여량의 생성물 A 또는 B를 일회 주사로 투여한다.

본 발명에 따른 활성 화합물은 경구 또는 비경구 투여를 위해 당 분야에 공지된 방법에 따라 적절히 제제화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 활성 화합물은 당 분야에 알려진 약학적으로 허용되는 담체 1종 이상을 사용하여 통상의 방법으로 제제화될 수 있다.

경구 투여를 위해서는 결합제, 충전제, 윤활제, 붕해제 또는 습윤제 등의 통상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 통상의 방법으로 정제, 캡슐제 등의 형태로 제조할 수 있다.

정맥내 주사, 피하 주사등을 포함하는 비경구 투여를 위해서는, 임의로 현탁화제, 안정화제, 분산제 및(또는) 방부제 등의 제제화 보조제를 사용하여 오일성 또는 수성의 적절한 비히클 중의 용액제, 현탁액제 등으로 제제화할 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여용 용액제는 본 발명에 따른 생성물 B 150mg을 에틸 알코올 0.5㎖ 및 충분량의 아라키스 오일로 5㎖가 되도록 채운 용액제일 수 있다. 주사용제제는 앰풀 또는 바이알 등의 용기 중 단위 용량 형태로 제공될 수 있다.

본 발명에 따른 활성 화합물을 래트에 피하 투여한 경우 독성 LD_{50} 는 1000mg/kg을 초과하는 것으로 나타났다.

더욱 구체적으로, 본 발명의 목적은 생성물의 투여를 사육 동물에 사용하는 것을 특징으로 하는 용도이다.

사육 동물은 소, 양, 염소, 돼지, 말 또는 개 및 고양이를 의미한다.

더욱 구체적으로, 본 발명의 목적은 암소, 특히 암송아지에 투여하는 것을 특징으로 하는 용도이다.

또한, 본 발명에 의한 용도는 배란 장애, 배란 기능 장애 및 심지어 무배란의 치료로 인해 치료의 영역을 확장시킨다.

따라서, 본 발명에 의한 용도는 특정 형태의 불임증 치료에 이용될 수 있다.

따라서, 본 발명의 목적은 또한 특정 형태의 불임 치료를 위해 여성에 투여하는 것을 특징으로 하는 용도이다.

이하에 기재한 생물학적 시험은 본 발명을 제한하지 않으며, 본 발명을 예시한다.

생물학적 시험

15마리의 샤를레소(Charolais)와 15마리의 화이트-블루 벨기에(Belgians)소로 구성된 식용의 3살 미만의 암송아지(heifer) 30마리를 시험에 사용하고, 이 암송아지를 10일 간격으로 2회 혈장내 프로게스테론 측정을 실시하였다.

8마리의 성숙된 상기 어린 암소를 이 시험에 사용하였다.

이 동물에 발정 동조인자로서 작용하는 3-옥소-17알파-알릴-17베타-히드록시-에스트라-4,9,11-트리엔 (생성물 C)를 처리하였다.

상기 생성물은 18일간 동물당 40mg의 비율로 경구 투여하였다.

상기 생성물의 마지막 투여 다음 날 생성물 1mg/kg (소의 체중)의 투여량을 피하 주사로 투여하였다.

표준 방법을 사용하여 다음 측정을 실시하였다 :

- 혈장내 프로게스테론; 황체기 동안 혈장내 프로게스테론 비율은 1 내지 10ng/ml이 증가하였다. 상기 측정은 에테르로 혈장내 프로게스테론을 추출 시킨후 방사면역학적으로 측정하였다.

- 황체형성호르몬 또는 LH ; 이 호르몬 비율은 배란 6 내지 12시간전 5내지 30ng/ml이 증가하였다. 이는 방사 면역학적으로 혈장에서 직접 측정하였다.

- 발정호르몬 ; 이 호르몬의 비율은 발정기 동안 2 내지 20ng/ml이 증가 하였다.

이 시험 과정을 다음 표에 요약하였다.

시험 시간표

날짜 조작

D-13 : 헤파린 10ml 가 들어 있는 1개의 혈액 샘플관 | 성조기 사이클의 확인

D-3 : 헤파린 10ml가 들어 있는 1개의 혈액 샘플관 | 프로게스테론 측정

D-2 : - 프로게스테론 측정 결과

- 8마리의 어린 암소 선택

생성물 C

D0 : 헤파린이 들어 있는 투여전의 2개의 샘플관

프로게스테론 및 생성물 C의 측정

경구로 생성물 C의 투여 시작

(생성물 C 투여 후)

D1 : 헤파린이 들어 있는 2개의 샘플관

생성물 C의 투여 계속

D8 : 헤파린이 들어 있는 2개의 샘플관

D15 : 헤파린이 들어 있는 2개의 샘플관

D17 : 생성물 C의 마지막 투여

생성물 A

: 생성물 A의 주사

D18 : 17시 : 헤파린이 들어 있는 2개의 샘플관; 발정 호르몬 -LH-

프로게스테론의 측정

D19 : 8시 | 헤파린이 들어 있는 2개의 샘플관;

14시 | 발정호르몬 -LH-프로게스테론

20시 | 의 측정

D20 : 8시 | 헤파린이 들어 있는 2개의 샘플관 ;

14시 | 발정호르몬-LH-프로게스테론

20시 | 의 측정

D21 : 8시 | 헤파린이 들어 있는 2개의 샘플관;

14시 | 발정호르몬-LH-

20시 | 프로게스테론의 측정

D22 : 8시 | 헤파린이 들어 있는 2개의 샘플관;

14시 | 발정호르몬-LH-프로게스테론의 측정

1 페이지의 도면 상에 나타낸 이 결과는 모든 암송아지가 매우 짧은 기간 내에 성숙기에 도달함을 나타내고 있다. 황체 형성 호르몬의 비율은 매우 급속도로 증가하였다.

동일한 방법으로 이하에 기재된 제조예의 생성물을 사용하여 생물학적 시험을 실시하였다.

제조예 1 : 나트륨 및 (Z)-3-[11-베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일]-2-프로페닐 숙시네이트

단계 A : (Z)-3-[11-베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일]-2-프로페닐산 숙시네이트

단계 A : (Z)-3-[11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일]-2-프로페닐산 숙시네이트

마그네틱 진동장치를 갖춘 플라스크에서 11-베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-17알파-[(Z)-3-히드록시-1-프로페닐]-에스트라-4,9-디엔-3-온 900mg을 클로로포름 9ml중에 용해시키고, 이어서 숙신산 무수물 304mg및 트리에틸아민 1.45ml를 첨가하였다. 이와 같이 형성된 혼합물을 실온에서 15시간 교반시키고, 이어서 증발 건조시키고, 얻은 잔류물 1.443g을 실리카 칼럼 (용출제 : 에틸아세테이트 : 시클로헥산 [90:10]-3% 아세트산) 상에서 크로마토그래피로 정제시켰다. 메탄올-물 혼합물 (60-40)으로부터 재결정시킨 후 황색 결정 형태로 목적화합물 695mg을 얻었다.

융점 : 대략 145℃

박층 크로마토그래피 : Rf = 0.60

(지지체 : KC 18 화트만^{R} (Whatman) ; 용출제 : 0.05몰 메탄올 - 암모늄 아세테이트 수용액 (80-20))

단계 B : 나트륨 및 (Z)-3-[11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일]프로페닐 숙시네이트

마그네틱 교반 장치를 갖춘 플라스크에서 장탄산나트륨 93mg을 물 20ml에 용해시키고, 이어서 에탄올 20ml 중의 단계 A에서 얻은 생성물 639mg 용액을 한 방울씩 적가하였다. 공비시켜 에탄올을 방출시키고, 얻은 수용액을 밀리포르(Millipore) 막(0.45μ) 상에서 여과시키고, 이어서 동결건조시켰다. 크림색 분말 형태로 목적 생성물 654mg을 수집하였다. $[\alpha]_D$ = +101° ±2° (c=수 중 1%)

박층 크로마토그래피 : Rf=0.62

(지지체 : KC 18 화트만^{R} ; 용출제 : 메탄올-0.05몰의 암모늄 아세테이트 수용액 (80-20)

제조예 2 : 나트륨 및 3-[11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일]-2-프로피오닐 숙시네이트

단계 A : 3-[11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일]-2-

프로피닐 산 숙시네이트

마그네틱 교반 장치를 갖춘 플라스크에서 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타 -히드록시 -17알파-(3-히드록시-1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온을 클로로포름 9ml에 용해시키고, 이어서 숙신산 무수물 303mg과 트리에틸아민 1.4ml를 첨가하고, 이 결과 형성된 혼액을 실온에서 17시간 교반시켰다. 증발 건조 후 조야한 생성물 1.685g을 본드팩 (Bondpack) C18® 칼럼(메탄올 및 0.05몰의 암모늄 아세테이트 수요액 (60-40)의 혼합물을 용출제로서 사용함) 상에서 크로마토그래피하여 정제시켰다. 이 결과 목적 생성물 1.104g을 얻었다. Rf=0.63 (박층 크로마토그래피,

지지체 : KC 18 화트만® , 용출제 : 메탄올-0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액 (80-20))

단계 B : 나트륨 및 3-[11베타 -[4-디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-3-옥소-에스트라-4,9-디엔-17알파-일-2-프로피닐 숙시네이트

실시예 1과 동일한 방법으로 물 29ml 중의 중탄산나트륨 141mg 및 에탄올 29ml중의 단계 A에서 제조된 생성물 964mg을 사용하여 반응시켰다. 이로써 목적 생성물 935mg을 얻었다. $[\alpha]_D$ = +55° ±1.5° (c=수 중 1%)

Rf=0.63 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만® , 용출제 : 메탄올-0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액 (80-20))

제조예 3 : 11베타-[4-(디메틸아미노)페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라 -4,9-디엔-17베타-일 산 숙시네이트

숙신산 무수물 2.15g, 트리에틸아민 2.2ml을 클로로포름 22ml 중의 11베타-[4-(디메틸아미노)페닐]-17베타-히드록시-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 2.15g 의 용액에 첨가하여 반응 혼합물을 제조 하였다. 환류하에 42시간 가열하고, 4-(디메틸아미노)-피리딘 430mg 및 트리에틸아민 4.4ml를 첨가하였다.

26시간 동안 환류를 계속하고, 이어서 용액을 물과 얼음의 혼합물에 부었다. 유기상을 가만히 기울여 따르고, 남은 층을 물로 세척하고 난 뒤 건조시키고, 클로로포름을 증류 제거하여 갈색 건조 추출물을 얻었다. 수용액 상을 0.5N 염산으로 산성화시키고, 다시 에틸 아세테이트를 추출시키고, 새로운 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고, 용매를 증류시킨 후, 잔류물을 처음의 유기 상과 다시 합하였다. 실리카 칼럼 상에서 용출제로서 3% 아세트산과 함께 에테르-에틸 아세테이트(9-1) 혼합물을 사용하여 용출시켜 생성물을 정제시키고 에테르-염화메틸렌 혼합물에서 2회 재결정시켰다. 목적 생성물 1.435g을 얻었다.

융점 : 약 165℃ (c=$CHCl_3$ 중 0.8%)

$[\alpha]_D$ = +97°

Rf = 약 0.40 (박층 크로마토그래피, 지지체 : SiO_2 , 용출제 : 에테르 (9) - 에틸 아세테이트 (1)-3% 아세트산)

제조예 4 : 나트륨 및 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로필)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

마그네틱 교반 장치를 갖춘 프라스크에 제조예 3에서 제조된 생성물 3g 및 에탄올 94ml로 도입시키고, 이어서 물 94ml중의 중탄산나트륨 433mg용액을 부었다. 주위 온도에서 30분간 교반시킨 후, 에탄올을 공비에 의해 방출시키고 잔류 용액을 밀리포르 막(0.45μ)에 여과시키고 동결건조시켰다. 목적 생성물 2.88g을 얻었다.

$[\alpha]_D$ = +48.5° ±1.5° (c=수 중 1%)

Rf = 약 0.54 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만® , 용출제 : 메탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(80-20)

제조예 5 : 나트륨 및 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-[(Z)-1-프로페닐]-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

단계 A : 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-[(Z)-1-프로페닐]에스트라-4,9-디엔-17베타-일 산 숙시네이트

제조예 3에서 제조된 생성물 2.462g을 마그네틱 교반 장치 및 에틸 아세테이트 150ml와 2% 피리딘을 갖춘 플라스크에 넣고 10% 수산화팔라듐 기재 황산 바륨 50mg을 첨가하였다. 교반하에서 5시간 30분간 수소 첨가한 후 반응물을 여과시키고, 피리딘을 방출시키고, 잔류 용액을 증발 건조시켰다. 이로써 얻은 잔류물을 본드팩® C18 칼럼 상에서 용출제로서 메탄올 및 0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액 (65:35) 혼합물을 사용하여 용출시킴으로써 2회 연속 크로마토그래피로 전제하였다.

목적 생성물 576mg을 어었다. Rf=0.50(박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만® ,

용출제 : 메탄올 - 0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(80-20)

단계 B : 나트륨 및 11베타-[4-(디메틸아미노)페닐]-3-옥소-17알파-[(Z)-1-프로페닐]-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

몰 21ml 중에 중탄산타륨 100mg 용액 및 에탄올 21ml중의 단계 A에서 제조된 생성물 665mg을 사용하여 제조예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 생성물 583mg을 얻었다.

$[\alpha]_D$ = +56.5° ±1.5° (c=수 중 1%)

Rf = 약 0.50 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만^R , 용출제 : 메탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(80-20)

제조예 6 : 나트륨 및 21-클로로-11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-19-노르-17알파-프레그나-4,9-디엔-20-인-17베타-일 숙시네이트

단계 A : 21-클로로-11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-19-노르-17알파-프레그나-4,9-디엔-20-인-17베타-일 산 숙시네이트

21-클로로-11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-17알파-프로레그나-4,9-디엔20-인-3-온의 1.854g을 마그네틱 교반기를 갖춘 플라스크에서 클로로포름 18.5ml 중에 용해시키고, 이어서 숙신산 무수물 2.497g, 트리에틸아민 7ml, 4-(디메틸아미노)-피리딘 0.936g을 참가하였다. 이로써 형성된 혼합물을 환류에서 42시간 가열하였다. 이어서, 반응 매체를 2N 염산 용액 31ml에 붓고, 아세트산나트륨을 첨가하여 pH를 6-7로 조정하였다. 클로로포름 상을 분리시키고, 이어서 클로로포름으로 2회 추출시켰다. 모은 추출물을 다시 합하고 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 감압 하에서 농축시켰다. 갈색 잔류물 3.85g을 얻고, 이를 키셀겔 칼럼에서 먼저 에틸 에테르, 이어서 에틸 에테르와 3% 아세트산의 혼합물로 용출시켜 크로마토그래피함으로써 정제시켰다. 조생성물 1.8g을 얻고, 이를 염화메틸렌-에틸 에테르 혼합물, 이어서 염화메틸렌-에틸 에테르 혼합물로부터 재결정시켰다. 목적 생성물 1.21g을 얻었다. 융점 : 약 165℃, $[\alpha]_D$ = +63° ±1.5° (c=$CHCl_3$중 0.90%) 박층 크로마토그래피 : RF = 0.53

(지지체 : KC 18 화트만^R , 용출제 : 메탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(80-20))

단계 B : 나트륨 및 21-클로로-11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-3-옥소-19-노르-17-알파-프레그나-4,9-디엔-20-인-17베타-일 숙시네이트

마그네틱 교반 장치를 갖춘 플라스크에서 단계 A 에서 제조된 생성물 817mg과 에탄올 25ml를 혼합하였다. 이어서 물 25ml중의 중탄산나트륨 113mg을 한 방울씩 주입시키고, 반응 매체를 주위 온도 30분간 교반시켰다. 이어서, 에탄올을 공비시켜 방출하고, 잔류 용액 밀리포르^R 막 (0.4μ) 상에 여과시키고 동결건조시켰다. 목적 생성물에 해당하는 동결건조물 813mg을 얻었다. $[\alpha]_D$ = +16.5° ±1° (c=H_20 중 1%)

Rf = 0.54 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만^R , 용출제 : 메탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(80-20)

제조예 7 : 나트륨 및 11베타-[4-(메틸티오)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

단계 A : 11베타-[4-(메틸티오)-페닐]-3-옥소-17α-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 산 숙시네이트

마그네틱 교반 장치 및 응축기를 갖춘 플라스크에서 17베타-히드록시-11베타-[4-(메틸티오)-페닐]-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 1.5g과 클로로 포름 15.3ml를 함께 혼합하고, 이어서 숙신산 무수물 1.86g, 트리에틸아민 6ml 및 4-(디메틸아미노)-피리딘 794mg을 첨가하고, 전체를 환류하에 94시간 가열하고, 1N 염산에 붓고, 클로로포름으로 추출시켰다. 클로로포름 상을 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 40℃에서 용매를 제거하였다. 조생성물 2.26g을 얻고, 이를 키셀겔(Kieselgel) 60H^R 실리카 칼럼 (용출제 : 염화메틸렌 - 메탄올 (97.5-2.5) - 1% 아세트산) 상에서 크로마토그래피하였다. 염화메틸렌-이소 프로필 에테르 혼합물로부터 재결정시킨 후 목적 생성물 826mg이 형성되었다.

융점 158℃

Rf = 0.61 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만^R , 용출제 : 에탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액 혼합물(70-30)

단계 B : 나트륨 및 11베타-[4-(메틸티오)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

제조예 1과 동일한 방법으로 물 21.5ml 중의 중탄산나트륨 108mg 및 에탄올 21.5ml 중의 단계 A에서 제조된 생성물 719mg, 동결건조물 720mg을 반응시켜 대응하는 목적 생성물을 얻었다.

$[\alpha]_D$ = +74.5° ±1.5° (c=수 중 1%)

Rf = 0.61 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만^R , 용출제 : 에탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(70-30)

제조예 8 : 나트륨 및 11베타-(4-아세틸 페닐)-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

단계 A : 11베타-(4-아세틸 페닐)-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

11베타-(4-아세틸 페닐)-17베타-히드록시-17베타-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 1.8g을 클로로포

롬 18ml 중에 용해시키고, 이어서 숙신산 무수물 2.54g, 트리에틸아민 7ml 및 4-디메틸아미노 피리딘 0.95g을 첨가하였다. 용액을 환류까지 가온시키고 이 온도에서 70시간 방치시켰다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 매체를 2N 염산에 붓고 , 클로로포름으로 추출시키고, 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중 증발 건조시키고, 이로써 얻은 잔류 생성물을 에틸 에테르, 이어서 에틸 에테르와 3% 아세트산으로 용출시킨 키셀겔 60^{R} 실리카 칼럼 상에서 크로마토그래피함으로써 정제시켰다. 이어서 목적 생성 물 1.027g을 수집하였다. 융점 : 약 168℃

Rf = 0.32 (박층 크로마토그래피, 지지체 : SiO_2F_{254} 머크(Merck) 60^{R} ;

용출제 : 에틸 에테르-에틸 아세테이트 (90-10)와 3% 아세트산의 혼합물)

단계 B : 나트륨 및 11베타-(4-아세틸 페닐)-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

단계 A에서 제조된 생성물 0.874g을 에탄올 30ml에 용해시켰다. 이 용액을 물 30ml중의 중탄산나트륨 0.132g 용액에 1방울씩 적가하였다. 이어서, 공비시켜 에탄올을 방출시키고, 얻은 수용액을 밀리포르^{R} 막(0.45μ) 상에 여과시키고, 이어서 동결건조시켰다. 이 방법으로 목적하는 나트륨염 0.908g을 얻었다.

$[\alpha]_D$ = +67° ±1.5° (c=수 중 1%)

Rf = 0.73 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만^{R} , 용출제 : 메탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(80-20)

제조예 9 : 나트륨 및 11베타-[4-(N-메틸이소프로필아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일산 0숙시네이트

단계 A : 11베타-[4-(N-메틸 이소프로필아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

11베타-[4-(N-메틸 이소프로필아미노)-페닐]-17베타-히드록시-17베타-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 2.159g, 트리에틸아민 22ml, 숙신산 무수물, 2.52, 트리에틸아민 8.1ml 및 4-디메틸아미노 피리딘 1.07g을 갖는 용액을 환류로 가온시키고 이 온도에서 24시간 동안 방치시켰다. 숙신산 무수물 0.339g을 첨가하고, 74시간 동안 환류를 계속 하였다. 냉각 후 반응 매체를 2N 염산 36ml에 붓고 아세트산 나트륨을 첨가하여 pH를 6으로 조정하고, 유기 상을 가만히 기울여 따른 후 유기 상을 클로로포름으로 재추출시켰다. 다시 합한 클로로포름 상을 물로 세척 하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중 증발 건조시켰다. 얻은 잔류물을 먼저 에틸 에테르로, 이어서 에틸 에테르와 3% 아세트산으로 용출시켜 키셀겔 60^{R} 실리카 300g 칼럼 상에서 크로마토그래피하였다. 조 생성물 1.493g을 얻고, 염화메틸렌-에틸에테르 혼합물로부터 재결정시켰다. 목적하는 산 숙시네이트 0.082g을 얻었다. 융점 : 약 155℃

Rf = 0.47 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만^{R} , 용출제 : 메탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(80-20)

단계 B : 나트륨 및 11베타-[4-(N-메틸 이소프로필아미노)-페닐]-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-17베타-일 숙시네이트

제조예 8과 동일한 방법으로 물 30ml 중의 중탄산나트륨 0.128g 및 에탄올 30ml 중의 단계 A에서 제조된 생성물 0./933g을 반응시켜 목적하는 나트륨 염0.195g을 얻었다.

$[\alpha]_D$ = +40.5° ±1.5° (c=수 중 1%) Rf = 0.47 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만^{R} , 용출제 : 메탄올 -0.05몰 암모늄 아세테이트 수용액(80-20))

제조예 10 : [[4-(17베타-히드록시-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세트산

단계 A : 에틸 [[4-(17베타-히드록시-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세테이트

17베타-히드록시-11-[4-(메티아미노)-페닐]-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 1.66g을 트리에틸아민 3.2cm^{3}과 함께 벤젠 60cm^3 에 용해시켰다. 이 용액에 에틸 브로모아세테이트 3.2cm^3 을 첨가하고 이를 질소 분위기하에서 가열 환류시켰다. 냉각시킨 후, 반응 매체를 중탄산 나트륨 수용액으로 희석시키고 유기상을 추출시키고, 이어서 물로 세척하고, 건조 및 증류시켰다. 잔류물은 실리카 상에서 시클로헥산-에틸 아세테이트 혼합물(1-1_으로 추출시켜 크로마토그래피하고 생성물 2g을 수집하고 이를 염화메틸렌-이소프로필 에테르 혼합물 중에서 재결정 시켜 목적 생성물 1.7g을 얻었다. 융점 = 약 110℃ $[\alpha]_D$ = +120° (c=$CHCl_3$ 중 1%)

Rf = 0.36 (박층 크로마토그래피, 지지체 : SiO_2; 용출제 ; 시클로헥산-에틸 아세테이트 혼합물 (1-1))

단계 B : [[4-(17베타-히드록시-3-옥소-17알파-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세트산

전단계에서 제조된 에스테르 0.5g을 실온에서 무수 에탄올 10cm^3 중의 노르말소다 1cm^3 으로 처리하였다. 15분후 이 온도에서 15시간 방치시키고, 용액을 감압하에서 증발시키고, 얻은 잔류물을 수 중 50% 메탄

올 최소량에 용해시키고, 리크로소르브(Lichrosorb KC18®)상에서 크로마토그래피시켰다. 먼저 70% 메탄올, 이어서 수 중 50% 메탄올로 용출시켰다. 이로써 목적 생성물 0.35g을 분리해냈다.

$[\alpha]_D$ = +137° (c=EtOH 중 1%)

Rf = 0.6 (박층 크로마토그래피, 지지체 : 실리카 KC 18 화트만® , 용출제 : 70% 메탄올 수용액)

제조예 11 : [[4-(17베타-히드록시-3-옥소-17알파-(2-프로페닐)-에스트라-4,9-디엔-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세트산

단계 A : 에틸 [[4-(17베타-히드록시-3-옥소-17알파-(2-프로페닐)-에스트라-4,9-디엔-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세테이트

톨루엔 37cm^3 중의 17베타-히드록시-11베타-[4-(메틸아미노)-페닐]-17알파-(2-프로페닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온과 트리에틸아민 2.1cm^3 및 에틸 브로모아세테이트 2.1cm^3 를 출발 물질로 하여 상기 생성물의 제조를 실시하고 실시예 7의 단계 A와 동일한 방법으로 반응시켰다. 염화메틸렌과 이소프로필 에테르 혼합물로부터 재결정시킨 후 백색 결정 형태로 목적 생성물 1.151g을 얻었다. 융점 : 191℃.

Rf = 0.27 (박층 크로마토그래피, 지지체 : 실리카 F_{254} 머크 60® , 용출제 : 에틸 아세테이트-에센스(essence) G (50-50))

단계 B : [[4-[17베타-히드록시-3-옥소-17알파-(2-프로페닐)-에스트라-4,9-디엔-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세트산의 나트륨염

전단계에서 제조된 생성물 1.079g을 에탄올 22cm^3 및 노르말 소다 2.17cm^3 에 용해시켰다. 실온에서 3시간 교반시킨 후, 에탄올 3cm^3 을 첨가하고 23시간 교반을 계속하였다. 이어서, 용액을 여과하고, 여액을 감압하에서 증발시켰다. 이로써 얻은 잔류물을 메탄올-물(30-70) 및 메탄올-물 (50-50) 혼합물로 용출시킨 KC18 본다팩® 상에서 크로마토 그래피하였다. 용출물을 농축시켜 메탄올을 제거하고 여과 및 동결 건조시켰다. 목적하는 염 0.878g을 얻었다.

$[\alpha]_D$ = +203° ±3° (c=EtOH 중 1%)

Rf = 0.63 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만® , 용출제 : 메탄올 - 물 혼합물 (7-3))

제조예 12 : [[4-[21-클로로-17베타-히드록시-3-옥소-19-노르-17알파-프레그나-4,9-디엔-20-인-11베타-일]-페닐]-메틸-아미노]-아세트산의 나트륨염

단계 A : [[4-[21-클로로-17베타-히드록시-3-옥소-19-노르-17알파-프레그나-4,9-디엔-2-인-11베타-일]-페닐]-메틸아미노]-아세트산

21-클로로-17베타-히드록시-11베타-[4-(메틸아미노)-페닐]-19-노르-17알파-프레그나-4,9-디엔-20-인-3-온의 1.38g을 톨루엔 47cm^3 과 트리에틸아민 2.5cm^3 중에 용해시켰다. 에틸 브로모아세테이트 2.5cm^3 을 첨가한 후, 용액을 80℃에서 2시간 교반시키고 , 이어서 냉각시키고 중탄산나트륨 포화 수용액에 첨가하였다. 수용액상을 가만히 기울여 따르고, 유기 상을 물로 세척하고, 황산 나트륨에 건조시키고 감압하에서 증발 건조시켰다. 얻은 조생성물을 에틸 아세테이트-에센스 G 혼합물(40-60)으로 용출시킨 실리카 상에서 크로마토그래피하고 염화메틸렌 - 이소프로필에테르로 부터 재결정시켜 목적하는 에스테르 1.555g을 얻었다.

융점 = 105℃

Rf = 약 0.27 (박층 크로마토그래피, 지지체 : 실리카 F_{254} 매크(Mark) 60® , 용출제 : 에틸 아세테이트 - 에센스 G 혼합물 (1-1))

단계 B : [[4-[21-클로로-17베타-히드록시-3-옥소-19-노르-17알파-프레그나-4,9-디엔-20-인-11베타-일]-페닐]메틸아미노]-아세트산의 나트륨염

무수 에탄올 29cm^3 노르말 소다 2.9cm^3 에서 전단계에서 제조된 생성물 1.494g을 용해시켰다. 용액을 실온에서 22시간 및 30시간 교반시키고, 여액을 증발 건조시켰다. 얻은 잔류물을 메탄올-물 (30-70) 이어서, 메탄올-물(50-50)의 혼합물로 용출시킨 KC 18 본드팩® 상에서 크로마토 그래피하였다. 용출액을 농축시켜 메탄올을 제거하고, 여과 및 동결 건조시켰다. 이 방법으로 목적하는 염 1.23g을 얻었다.

$[\alpha]_D$ = +124° ±2.5° (c=EtOH 중 1%)

Rf = 0.67 (박층 크로마토그래피, 지지체 : KC 18 화트만® , 용출제 : 메탄올 - 물 혼합물(70-30)

(57) 청구의 범위

청구항 1

17베타-히드록시-11베타-(4-디메틸아미노페닐)-17알파-(프로프-1-이닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 또는 (Z) 11베타-[4-(디메틸아미노)-페닐]-17베타-히드록시-17알파-(1-프로페닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온 항

프로게스테론양 화합물로 이루어지는 배란 자극용 제약 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 항프로게스테론양 화합물을 프로게스테론 또는 프로게스테론양 화합물 치료 후 투여하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 항프로게스테론양 화합물을 프로게스테론 치료 후 투여하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 투여가 3-옥소-17알파-알릴-17베타-히드록시-에스트라-4,9,11-트리엔으로 치료한 후 실시되는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 5

제 2항에 있어서, 상기 프로게스테론 또는 프로게스테론양 화합물의 투여가 발정 동기화 치료인 것을 특징으로 하는 제약 조성물

청구항 6

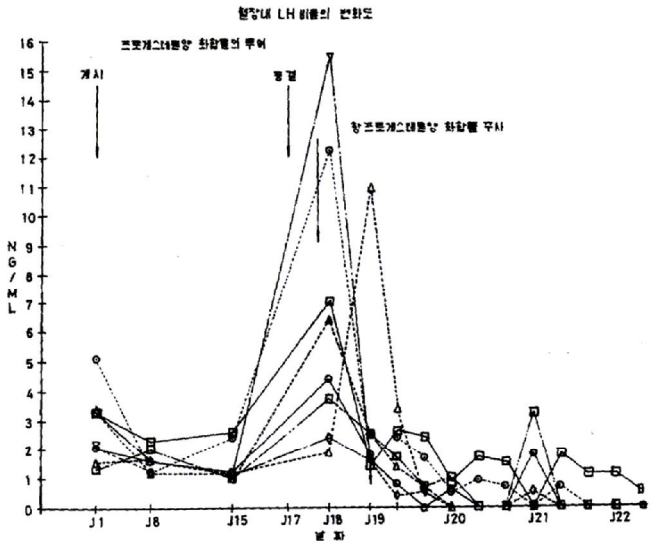
제 1항에 있어서, 상기 화합물의 투여를 가축에 적용하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 투여를 암소, 특히 암송아지에 적용하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 투여를 특정 형태의 불임증 치료를 위해 여성에 적용하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물

도면

도면1