



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	450108		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			23-7-76		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
598.966	24-7-75	Estados Unidos
652.000	23-1-76	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07J/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN METODO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE NORTESTOSTERONA.		
71 SOLICITANTE (S)		
ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Raritan, New Jersey, Estados Unidos		
72 INVENTOR (ES)		
ARVIN PRANLAL SHROFF, de nacionalidad estadounidense el cual ha cedido sus derechos a la compañía solicitante.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Las 3-oximas de ésteres de D-17 α -etinil-19-nortestosterona y sus derivados presentan actividad supresora de la fertilidad antes y después del coito.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

En la patente estadounidense n°3.780.073, que se incorpora aquí por referencia, se describen los ésteres de las 3-oximas de DL-17 α -etinil-19-nortestosterona y sus derivados que poseen actividad supresora de la fertilidad después del coito. Debido a que generalmente es deseable administrar la mínima dosis efectiva de cualquier droga, especialmente de un esteroide, se ha dedicado un esfuerzo considerable a resolver estos ésteres en la esperanza de que la actividad reside principalmente en uno de los isómeros. Así sería posible administrar una dosis menor del isómero activo y conseguir el mismo resultado que con una dosis mayor del racemato. Antes de esta invención no existían los isómeros D activos exentos de los isómeros L. Hemos encontrado un método de preparación de los isómeros D de los ésteres citados (donde reside principalmente la actividad de la mezcla racémica) como compuestos químicos puros exentos de los isómeros L.

15

20

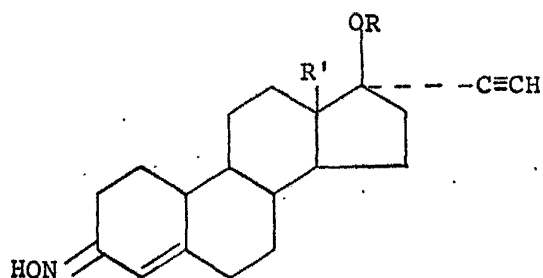
25

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ciertos ésteres de la serie D de las 3-oximas de 17 α -etinil-19-nortestosterona y sus derivados, a un método de preparación de los ésteres y a un método de supresión de la fertilidad por administración de los mismos a un animal hembra.

30

Los nuevos compuestos de esta invención están representados por la fórmula:



(I)

1
5
10
donde R es alcanóilo de 2 a 10 átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo, butirilo, pentanoílo, octanoílo y similares y R' es un miembro seleccionado entre el grupo formado por metilo y etilo. El compuesto preferido de la invención es aquel donde R' es etilo y R es acetilo.

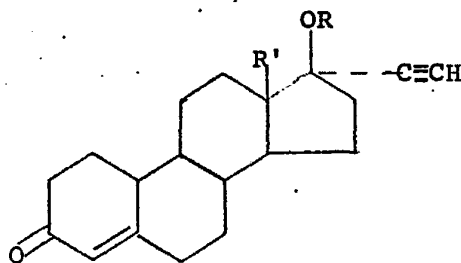
15
20
25
Los compuestos de la invención poseen valiosa actividad farmacológica como agentes antifertilizantes y más especialmente como agentes para la supresión de la fertilidad cuando se administran después del coito. También son adecuados como compuestos de acción prolongada para la supresión de la fertilidad cuando se administran parenteralmente, en especial antes del coito. Pueden ser administrados por vía oral o por cualquier medio parenteral adecuado, siendo preferida la administración intramuscular y subcutánea. Los compuestos de la invención son eficaces cuando se administran antes del coito a dosis comprendidas aproximadamente entre 0,1 y 1,0 mg/kg/día (preferiblemente alrededor de 0,1 a 0,5 mg/kg/día) y cuando se administran después del coito a dosis de 10 a 20 mg/kg/día aproximadamente.

30
Los compuestos de esta invención pueden ser empleados en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos como, por ejemplo, estrógenos como etinilestradiol, mestranol, éter 3-ciclopentílico de 17 α -etinilestradiol, 17 β -

1 estradiol así como hormonas estrogénicas conjugadas. La com-
binación de un compuesto estrogénico y un esteroide proges-
tativo con frecuencia da lugar a un control más eficaz del
5 ciclo menstrual reduciendo la incidencia de ciertos efectos
secundarios tales como hemorragia verdadera y manchado, con
frecuencia asociados a las progestinas. El estrógeno y el
esteroide progestativo pueden ser empleados en proporciones
de alrededor de 0,050 mg del esteroide progestativo y alrede-
dor de 0,015 mg del estrógeno a alrededor de 0,50 mg de este-
10 roide progestativo y alrededor de 0,075 mg de estrógeno. La
relación preferida es alrededor de 0,125 mg de progestina
a 0,035 mg de estrógeno.

Aunque se esperaba que los isómeros D activos serían
alrededor de dos veces más potentes que sus racematos respec-
15 tivos, se ha descubierto sorprendentemente que los isómeros
D son alrededor de 10 veces más potentes que sus correspon-
dientes racematos. Este aumento sorprendente e inesperado de
la potencia no ha sido sugerido o previsto en modo alguno por
la actividad de los compuestos de la técnica anterior.

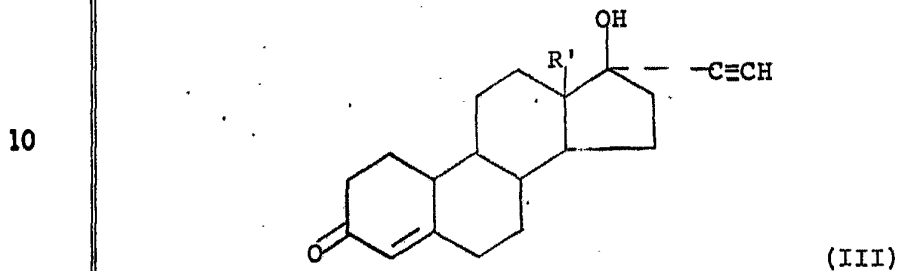
20 Los compuestos de la invención pueden ser preparados
haciendo reaccionar una 3-cetona de la serie D de fórmula:



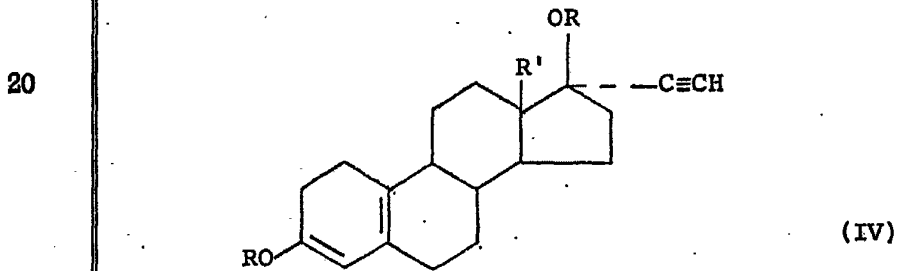
25
30 donde R y R' son los definidos anteriormente, con un hidrohala-
luro de hidroxilamina como hidrocloreuro de hidroxilamina y si

1 milares, en presencia de una base como piridina, hidróxido
sódico acuoso, acetato sódico acuoso y similares, para for-
mar la correspondiente 3-oxima en la serie D de fórmula (I).

5 La 3-cetona en la serie D de fórmula (II) puede ser
preparada haciendo reaccionar un compuesto en la serie D
de fórmula:



15 donde R' es el definido anteriormente, con un anhídrido de
ácido apropiado como anhídrido acético, anhídrido propiónico,
anhídrido butírico, anhídrido caprílico y similares, para
formar un diéster en la serie D de fórmula:



25 que después se convierte por tratamiento con una base adecua-
da, como un hidróxido de metal alcalino, en la monoéster-ce-
tona de la serie D de fórmula (II). Esta preparación del com-
puesto (II) ha sido descrita para los compuestos DL en la pa-
tente belga n°5529M. Los materiales de partida de la serie D
30 de fórmula (III) son conocidos en general o pueden ser prepa-

1 rados por métodos conocidos en este campo.

La invención puede ser ilustrada mediante los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

5 Oxima de D-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-ona

Se calienta en un baño de vapor durante 45 minutos una solución de 4,5 g de D-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-ona en 15 ml de piridina y 2,0 g de hidrocloreuro de hidroxilamina. Después se enfría y se vierte en una gran cantidad de agua de hielo, después de lo cual el sólido producido se separa por filtración y se seca al aire. Por recristalización en cloruro de metileno-etanol se obtiene oxima de D-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-ona, p.f. 214-218°C, $\alpha_D^{25} + 41^\circ$.

15 De forma similar, empleando una cantidad equivalente de la oxima apropiadamente sustituida en lugar de la D-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-ona utilizada anteriormente, se obtienen los siguientes compuestos:

20 oxima de D-17 β -caproiloxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-ona,

oxima de D-17 β -decanoiloxi-17 α -etinil-19-norandrost-4-en-3-ona,

oxima de D-17 α -etinil-17 β -propioniloxi-19-norandrost-4-en-3-ona.

25

EJEMPLO 2

D-3,17 β -diacetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-3,5(10)-dieno

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 1,0 g de D-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-17 β -ol-3-ona, 16 ml de anhídrido acético, 4 ml de cloruro de acetilo y 0,4 ml de piridina, después de lo cual los disolventes se separan por evaporación

30

1 a vacío. El residuo resultante se disuelve en benceno y la
solución se lava con agua y salmuera y se seca. Se separa el
benceno y, por trituración con éter en un baño de hielo, se
obtienen cristales de D-3,17 β -diacetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-
5 gon-3,5(10)-dieno, p.f. 144-150°C.

De forma similar, empleando cantidades equivalentes
de un alcohol apropiadamente sustituido y un anhídrido ade-
cuado en lugar de la D-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-17 α -ol-
3-ona y del anhídrido acético utilizados anteriormente, se
10 preparan los siguientes compuestos:

D-3,17 β -Dicaproiloxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-3,5(10)-dieno,
D-3,17 β -didecanoiloxi-17 α -etinil-19-norandrost-3,5(10)-dieno,
D-3,17 β -dipropioniloxi-17 α -etinil-19-norandrost-3,5(10)-dieno.

EJEMPLO 3

15 D-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-ona

A una solución de 0,35 g de D-3,17 β -diacetoxi-13 β -
etil-17 α -etinil-gon-3,5(10)-dieno en 60 ml de metanol y 10 ml
de tetrahidrofurano se añaden 10 ml de solución metanólica al
2 % de hidróxido potásico. Después de la adición, la mezcla
20 se agita durante una hora a 0°C en atmósfera de nitrógeno y
después se vierten 400 ml de salmuera y se neutraliza con
ácido clorhídrico al 10 %. Después de aislar este producto en
éter, se obtiene la D-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-
en-3-ona deseada, p.f. 162-164°C.

25 De forma similar, empleando una cantidad equivalen-
te de un dieno apropiadamente sustituido en lugar del D-3,17 β -
diacetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-3,5(10)dieno utilizado ante-
riormente, se preparan los siguientes compuestos:

30 D-17 β -caproiloxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-ona,
D-17 β -decanoiloxi-17 α -etinil-19-norandrost-4-en-3-ona,

1 D-17 α -etinil-17 β -propioniloxi-19-norandrost-4-en-3-ona.

EJEMPLO 4

5 El efecto anticonceptivo de los compuestos de esta invención es determinado por el siguiente ensayo. En cada caso el material ensayado es la oxima de D-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-ona.

A. Eficacia antiovulatoria en ratas

10 Diariamente se obtienen frotis vaginales de ratas hembra adultas para tener evidencia de los ciclos estrosos normales de 4 días. Unas ratas seleccionadas en el ciclo diestroso se tratan con el material de ensayo administrado intragástricamente en 0,5 cc de aceite de sésamo y de nuevo al siguiente día cuando los animales se encuentran en el proestro. Al día siguiente se sacrifican los animales, en
15 cuyo momento normalmente tendrían óvulos en el segmento proximal de los tubos falopianos. Los oviductos se lavan independientemente con solución salina sobre un porta microscópico. Los lavados tubales se examinan con un microscopio binocular; si hay óvulos presentes se observa su condición y
20 número.

25 El material de ensayo posee propiedades antiovulatorias en las ratas a dosis tan bajas como 0,5 mg/kg cuando se administran por vía oral durante los dos días anteriores a la ovulación esperada. Para cada nivel de dosis se probaron 5 ratas y no se detectó ningún óvulo en los lavados tubales después de tratamientos con dosis de 0,5 mg/kg como mínimo. A 0,25 mg/kg, 4 de cada 5 ratas tratadas contenían óvulos normales en el tracto reproductor. La quinta rata no ovuló (Tabla I).

30

1

TABLA I

<u>Dosis, mg/kg/día</u>	<u>Número tratado</u>	<u>Número ovulante</u>
0	5	4
0,25	5	4
0,5	5	0
1,0	5	0

5

En comparación, el uso de oxima de DL-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 β -etinil-gon-4-en-3-ona como material de ensayo requiere la administración de 5,0 mg/kg como mínimo para obtener cualquier efecto antiovulatorio significativo: diez veces más que cuando se utiliza el isómero D (Tabla IA).

10

TABLA IA

<u>Dosis, mg/kg/día</u>	<u>Número tratado</u>	<u>Número ovulante</u>
1,0	5	4
5,0	5	2
10,0	5	0

15

B. Interrupción del embarazo inicial en ratas

Diariamente se examina la citología vaginal de unas ratas hembras adultas. Los animales que presentan frotis proestrosos se hacen cohabitar durante la noche con ratas macho fértiles (1 macho/1 hembra) y a la mañana siguiente se examina la citología vaginal y la presencia de esperma en los lavados vaginales. El día en que se observa el esperma en los lavados vaginales se considera el día 1 de la gestación. El material de ensayo se administra mediante purga en aceite de sésamo los días 1 a 6 de gestación y las ratas se sacrifican el día 14 para examinar el contenido del útero.

20

25

Cuando las ratas adultas se tratan por vía oral con el material de ensayo durante los 6 primeros días de gestación.

30

1 se evita la implantación. Este efecto se produce a dosis de
10 a 20 mg/kg. La inhibición de la fertilidad es completa a
10 mg/kg para cuyas dosis, aunque una de cada siete ratas
5 presentó evidencia de implantación, solamente se produjo
un nido y fué resorbente (Tabla II).

TABLA II

Dosis, mg/kg/día	Número tratado	Número con implantes	Número de implantes	
			Normal	Resorbido
10 0	5	5	65	8
5	7	5	42	8
10	7	1	0	1
20	7	0	-	-

15 En comparación, la administración de 10,0 mg/kg de
oxima de DL-17 β -acetoxi-13 β -etil-17 α -etinil-gon-4-en-3-oná
como material de ensayo no es eficaz para inhibir la ferti-
lidad (Tabla IIA).

TABLA IIA

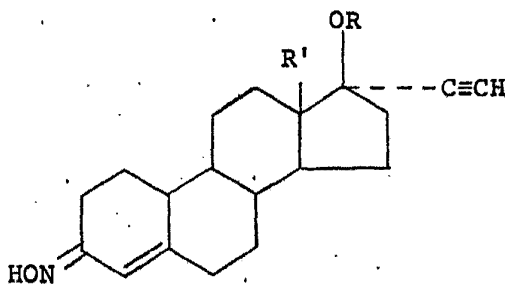
Dosis mg/kg/día	Número tratado	Número de implantes	Número de implantes	
			Normal	Resorbido
20 1,0	5	4	61	0
5,0	5	5	87	0
10,0	5	5	62	0

25 Hay que insistir en que el material de ensayo
utilizado en las pruebas anteriores es por lo menos diez ve-
ces más activo que su racemato en sus propiedades antiovlato-
rias en ratas. Además, el material de ensayo es eficaz para
interrumpir el embarazo inicial en ratas a una dosis a la cual
el racemato es totalmente ineficaz para este fin. Estos resul-
30 tados inesperados ilustran la utilidad de esta invención que
está definida en las siguientes reivindicaciones.

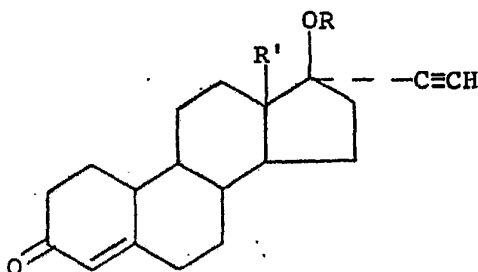
1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un método de preparación de derivados de nortes-
tosterona en la serie D de fórmula:



15 donde R es alcanoilo de 2 a 10 átomos de carbono y R' es un
miembro seleccionado entre el grupo formado por metilo y
etilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una
cetona en la serie D de fórmula:



25 con un hidrohalaro de hidroxilamina, en presencia de una
base.

2. Un método según la Reivindicación 1, donde la
base es un compuesto seleccionado entre el grupo formado por
piridina, hidróxido sódico y acetato sódico.

30 3. Un método según la Reivindicación 1, donde el
hidrohalaro de hidroxilamina es hidroclicuro de hidroxil-

1

amina.

4. Un método según la Reivindicación 1, donde R es acetilo y R' es etilo.

5

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN METODO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE NORTESTOSTERONA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de doce páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 23 de Julio de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.D.

15

20

25

30