

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/56
A61K 31/565
A61K 31/575
A61P 15/18



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 95195817.8

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211087C

[22] 申请日 1995. 10. 24 [21] 申请号 95195817. 8
[30] 优先权
[32] 1994. 10. 24 [33] DE [31] P4438820. 9
[86] 国际申请 PCT/EP1995/004191 1995. 10. 24
[87] 国际公布 WO1996/012494 德 1996. 5. 2
[85] 进入国家阶段日期 1997. 4. 23
[71] 专利权人 舍林股份公司
地址 联邦德国柏林
[72] 发明人 K·齐瓦里兹 K·斯多克曼
K·施米特－高伟泽 W·克雷曼
审查员 周英姿

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 黄泽雄

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 用于适应需要的女性生育节制的竞争性黄体酮拮抗剂

[57] 摘要

本发明叙述了竞争性黄体酮拮抗剂的新型用途，为了制备一种用于适应需要的女性生育节制（按需型药丸）药物，这种药物可以不依赖于月经周期的时刻、以一次给药的剂量单位来使用，这个剂量是位于抑制排卵的剂量之下。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.至少一种竞争性黄体酮拮抗剂在制备一种用于适应需要的女性生育节制药物中的应用,这种药物可以不依赖于月经周期的时刻、以一次性给药的剂量单位来使用,这个剂量是位于抑制排卵剂量之下,其中在一次性给药的剂量单位中,竞争性黄体酮拮抗剂含有1至400mg的量,或者是由这个剂量单位中可释放出1至400mg的量。

2.按权利要求1的应用,其特征在于,竞争性黄体酮拮抗剂是由下列化合物中选出的:

11 β -〔4-N, N-(二甲基氨基)苯基〕-17 α -羟基-17 β -(3-羟基丙基)-13 α -甲基-4, 9(10)-性腺二烯-3-酮,

11 β -(4-乙酰苯基)-17 β -羟基-17 α -(3-羟基丙-1(Z)-烯基)-4, 9(10)-雌二烯-3-酮,

11 β , 19-〔4-(氟苯基)-O-亚苯基〕-17 β -羟基-17 α -(3-羟基丙-1(Z)-烯基)-4-雄(甾)烯-3-酮,

11 β , 19-〔4-(3-吡啶基)-O-亚苯基〕-17 β -羟基-17 α -(3-羟基丙-1(Z)-烯基)-4-雄(甾)烯-3-酮,

17 α -羟基-17 β -(3-羟基丙基)-11 β -〔4-(1-甲基乙烯基)苯基〕-13 α -雌-4, 9-二烯-3-酮,

11 β -〔4-(3-呋喃基)苯基〕-17 α -羟基-17 β -(3-羟基丙基)-13 α -雌-4, 9-二烯-3-酮,

(Z)-11 β -〔4-(二甲基氨基)苯基〕-17 β -羟基-17 α -(3-羟基丙-1-烯基)雌-4-烯-3-酮,

11 β -〔4-〔〔(乙酰氧基)亚氨基]甲基]苯基〕-17 β -甲氧基-17 α -(甲氧甲基)雌-4, 9-二烯-3-酮,

11 β -〔4-〔〔〔〔(乙氧羰基)氧基]亚氨基]甲基]苯基〕-17 β -甲氧基-17 α -(甲氧甲基)雌-4, 9-二烯-3-酮,

11 β -〔4-(乙酰基)苯基〕-19, 24-二降-17, 23-环氧-17 α -胆-4, 9, 20-三烯-3-酮,

(11 β , 17 α) - 11 - [4 - (乙酰基) 苯基] - 17, 23 - 环氧 - 19, 24 - 二降胆 - 4, 9, 20 - 三烯 - 3 - 酮。

3.按权利要求 1 的应用, 其特征在于, 竞争性黄体酮拮抗剂是由下列化合物中选出的:

17 β - (3 - 乙酰氧基丙基) - 11 β - [4 - N, N - (二甲基氨基) 苯基] - 17 α - 羟基 - 13 α - 甲基 - 4, 9 (10) - 性腺二烯 - 3 - 酮,

17 β - (3 - 苯甲酰氧基丙基) - 11 β - [4 - N, N - (二甲基氨基) 苯基] - 17 α - 羟基 - 13 α - 甲基 - 4, 9 (10) - 性腺二烯 - 3 - 酮。

4.按权利要求 1 的应用, 其特征在于, 竞争性黄体酮拮抗剂已按区域的、局部的、肠内的或不经胃肠的给药方式制成药物剂型。

**用于适应需要的女性生育节
制的竞争性黄体酮拮抗剂**

本发明涉及至少一种竞争性黄体酮拮抗剂的应用，用来制备一种用于适应需要的、女性生育节制的药物（“按需型-药丸”），这种药物可以不依赖于月经周期的时刻来使用，用一次给药的剂量单位，这个剂量是位于抑制排卵的剂量之下。

口服避孕药的使用在全世界业已发展成为一个社会性因素，这个问题已经不可能不予以考虑。特别是从世界人口仍旧迅速发展的角度来看，继续发展迄今证明适用的生育节制的方法是绝对需要的。

竞争性黄体酮拮抗剂在女性生育节制中的应用不仅在不同的动物种类、而且也在人类的使用方面已经讨论几年了，关于这个问题，可以在下面列举的公开出版物中查找到，在此特别地将与此有关的、关于 RU486（11- β -[4-N, N-(二甲基氨基)苯基]-17- β -羟基-17 α -丙炔基-雌-4, 9(10)-二烯-3-酮；EP-A-0057115）的使用列举如下：

Collis 等；RU486 在猴子自发的中周期促性腺激素波的阻断作用：一个黄体酮拮抗剂，J.Cli, Metab., 63:1270-1276(1986)；

Croxatto, H.B., Salvatierra 1990 周期性应用抗促孕激素对于生育节制 第 111 次关于节育的国际座谈会，Heidelberg, 6 月, 19-23, 1990；

Danford 等，RU 486 通过抑制排卵的避孕效力. 111. 每周一次给药的初步观察，避孕 40:195-200(1989)；

Kekkonen 等，Lähteoenmäkip 1990 通过用抗黄体酮药物 RU 486 和人工合成的孕激素连续处理对于排卵的干扰，绝育〔Fertile Sterile〕53: 4747 (1990)；

Puri 等，在猴子月经周期的卵泡期对于黄体酮拮抗剂 2K 98 299 的性腺的和垂体的反应，避孕 39 (2): 227 - 243 (1989)；

Puri 等, 黄体酮拮抗剂 2K 98 734 的避孕效力; 对于猴子的卵泡发生、排卵和黄体功能的影响, In Moudgal 等编 (1990)。

在这方面要提出的是, 表现出抑制排卵效果的剂量在很大程度上是取决于所使用的竞争性黄体酮拮抗剂。

由 11β - 芳基 - 或 11β , 19 - 亚芳基 - 取代的类甾醇是在药理学上根据它的明显的对黄体酮 - 或糖皮质类甾醇 - 拮抗作用来区分。因此 RU 486 一方面可以应用在治疗诱导性的妊娠中断 (在人类的流产剂量与前列腺素联合应用为 200 - 600mg; EP - A0 139 608), 但另一方面也可以通过它对于糖皮质类甾醇 - 受体的拮抗作用, 用于治疗柯兴氏综合症。

竞争性黄体酮拮抗剂对于女性生育节制的另一个应用的可能性, 即所谓的 “LH + 2” - 处理, 是由 Swahn 等建议的 [在早黄体期给予 RU 486 对于出血型式、激素指标和子宫内膜的影响, 人类生育 (Human reproduction) 5 (4): 402 - 408 (1990)], 其中, 是在妇女的月经周期内、在促黄体生成激素 (LH) 升高后 2 天 (这一般是在 14, 15 或 16 天) 一次给予一个抑制排卵的 RU 486 - 剂量单位 (黄体的避孕)。不过这个方法没有实际意义, 因为对于 LH - 高峰的、简单地且准确的时间的确定始终是一个问题。

Glasier 等的文章 [Mifepristone(RU 486)与高剂量雌激素和孕激素类对于性交后紧急避孕的比较, 新英格兰医学杂志, 327:1041-1044(1992)] 也叙述了关于 RU486 在性交后避孕的应用 (性交后紧急避孕)。这个方法显示出除了高效力之外还有微小程度的付使用。在这个研究中, 有高百分比的妇女出现了周期延长。这个作用主要归因于 RU 486 的抗排卵作用。

此外在 WO 93/23020 中叙述了竞争性黄体酮拮抗剂的一个剂量, 这个剂量不仅低于流产的剂量, 而且也低于抵制排卵的剂量, 可以应用于生育节制。不过在这里一般来说, 为了达到所希望的目的, 每周的或者是多次的、并对此有规律的给药是必需的。

EP - A 0 219 447 同样说明了, 在卵泡期或者是任意选择女性周期的黄体期, 在 4 天的时间内每天给予黄体酮拮抗剂 10 - 200mg, 这样引

起子宫内膜处于分化状态的效果。由于由此产生的子宫内膜变化在着床的时刻被应用于试管内受精。

Batista 等的文章〔每天给予黄体酮拮抗剂 RU 486 阻止受精卵在周期的豚鼠着床, Am.J. Obstet. Gynecol. 165:82 - 86(1991)〕也描述了 RU 486 对于雌性生育节制的应用, 其中是通过每天给药、性交前和通过整个的周期以一个抑制排卵的剂量在豚鼠身上阻止着床(孕卵在子宫内的着床)。

Kawano 等的文章〔RU 486 对于子宫内膜糖原代谢的影响, Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica, 41:1507-1511, (1989)〕描述了在大鼠模型上给予 RU 486 30mg/公斤体重的剂量时, 对于子宫内膜糖原代谢的影响, 以致于使一个成功的卵着床被干扰。尽管给药是在妊娠的 2 天或 4 天进行的。

目前发现, 令人惊异的是, 通过一次性的、仅仅是所需要的竞争性黄体酮拮抗剂的给药剂量(低于抑制排卵的剂量), 就肯定可以阻止着床, 并且就此提供了一种新型的口服避孕药。

至今, 竞争性黄体酮拮抗剂为了避孕目的的应用是通过多次的、有规律的服药才有可能。

并且根据 EP - A0 219 447, 到目前为止的应用也与本发明形成鲜明的对比, 因为在这里恰恰是着床必须通过黄体酮拮抗剂 - 给药才有可能。

按本发明, 有利的是使用一种所谓偏分离的竞争性黄体酮拮抗剂。

关于一种偏分离的竞争性黄体酮拮抗剂, 在此应该理解为一种物质, 它的排卵抑制作用(中枢的作用)在所使用的剂量下不通过下丘脑 - 卵巢 - 轴来施展, 而是显示出只局限在子宫内膜的, 局部的作用(外周选择性的作用)。

在一个确定的、阈值剂量下, 观察到子宫内膜的变化而排卵却没有被抑制: 由抑制排卵的和抑制着床的剂量得出的商值(偏离因子)可以用来作为表示偏离的一个尺度, 偏离因子随不同物质而变化。

所有至今研究的竞争性黄体酮拮抗剂在大鼠和灵长类身上均显示出在中枢的和子宫内膜的作用之间的偏分, 偏离的程度取决于物质。对于

一个按本发明所应用的偏离的竞争性黄体酮拮抗剂（在大鼠身上经口给药进行评价）的偏离因子优选是大约为 30 或以上。

RU 486 对灵长类是一个少许偏离的物质的例子。它在小剂量时业已抑制排卵，并由此导致周期紊乱。

Onapriston(11 β - [4-N,N-(二甲氨基)苯基] - 17 α - 羟基 - 17 β - (3 - 羟基丙基) - 13 α - 甲基 - 4, 9 (10) - 性腺二烯 - 3 - 酮; EP - A 0 129 499)是一个强偏离的拮抗黄体酮的化合物的例子，它对灵长类只有在极高的剂量下才抑制排卵。

在可比的剂量下，RU 486 和 Onapriston 的子宫内膜的效果相反。这种中枢的和在子宫内膜的效果之间的偏离使得为达到本发明目的所应用的、偏离的竞争性黄体酮拮抗剂的剂量可以提高，并由此保证在一次用药后有效的阻止着床成为可能。

就这方面来说，按本发明的解决方案也满足了一个进一步的、对于新型药物所提出的要求，也就是通过一个局部区别的作用方式、通过一次性给药避免对于生物体系统造成负担。

通过到目前为止的陈述已经清楚一个事实，即适合要求的经口的生育节制到今天一直是不可能的。

正当妇女们对于迄今要求的、有规律的经口服用避孕药不能作出决定、或者也由于其它的例如医学方面的原因而没有可能去选择这种形式的节育时，本发明现在提供了这个选择，可以选用一次性的、适应需要的经口服用的避孕药，这不会出现对于生物体整个月经周期持续的内分泌控制。

另外本发明具有的主要优点特别是建立在有效物质低剂量的基础上。

因此女性月经周期绝不在它的周期上受影响（如通过抑制排卵的物质引起的），并且生物体不必通过不必要的高剂量的竞争性黄体酮拮抗剂而承受负担。

另外，这种黄体酮拮抗剂的使用提供了一个安全可靠的避孕，就是说一次服用这种类型的药物即可以阻止胚泡着床。

按照本发明，竞争性黄体酮拮抗剂的剂量一般是一次用 1 - 400mg

的 Onapriston 或者是应用另外一种竞争性黄体酮拮抗剂的一个生物学相当的剂量。

用竞争性黄体酮拮抗剂处理，通常是通过一次性的、根据需要亦即一般是在性交前或者也可以是性交后服用一个日剂量单位来进行，这不依赖于周期的时刻。

性交前服用按本发明制备的药物是优选的。服药的时刻可以在至性交前 6 小时或至性交后 24 小时。

可以在任何一个周期时刻服药，在这个时刻是一个避孕措施所要求的、建议的或所希望的。

作为竞争性黄体酮拮抗剂，按本发明所有化合物都是适合的，这些化合物显示出对于黄体酮受体相应的特异亲合力，并表现出一种子宫内膜-选择性的作用。这种黄体酮拮抗剂在所使用的剂量下显示出着床的抑制作用而不引起排卵的抑制。所以可以考虑例如下面的黄体酮拮抗剂：

11 β - [4 - N, N - (二甲基氨基) 苯基] - 17 α - 羟基 - 17 β - (3 - 羟基丙基) - 13 α - 甲基 - 4, 9 (10) - 性腺二烯 - 3 - 酮 (EP - A - 0 129 499) ,

11 β - (4 - 乙酰苯基) - 17 β - 羟基 - 17 α - (3 - 羟基丙 - 1 (Z) - 烯基) - 4, 9 (10) - 雌二烯 - 3 - 酮 (EP - A 0 190 759) ,

11 β , 19 - [4 - (氟苯基) - O - 亚苯基] - 17 β - 羟基 - 17 α - (3 - 羟基丙 - 1 (Z) - 烯基) - 4 - 雄 (甾) 烯 3 - 酮,

11 β , 19 - [4 - (3 - 吡啶基) - O - 亚苯基] - 17 β - 羟基 - 17 α - (3 - 羟基丙 - 1 (Z) - 烯基) - 4 - 雄 (甾) 烯 3 - 酮 (两个均来自 WO - A 93/23020) ,

17 α - 羟基 - 17 β - (3 - 羟基丙基) - 11 β - [4 - (1 - 甲基乙烯基) 苯基] - 13 α - 雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮,

11 β - [4 - (3 - 呋喃基) 苯基] - 17 α - 羟基 - 17 β - (3 - 羟基丙基) - 13 α - 雌 - 4, 9 - 二烯 - 3 - 酮 (两个均来自 EP - A 0 349 481) ,

(Z) - 11 β - [4 - (二甲基氨基) 苯基] - 17 β - 羟基 - 17 α

- (3-羟基丙-1-烯基)雌-4-烯-3-酮 (EP - A 0 404 283),
 11 β - [4 - [[(乙酰氧基)亚氨基]甲基]苯基] - 17 β - 甲
 氧基 - 17 α - (甲氧甲基)雌-4, 9-二烯-3-酮 (EP - A 0648
 778, EP - A 0648 779),

11 β - [4 - [[[(乙氧羰基)氧基]亚氨基]甲基]苯基]
 - 17 β - 甲氧基 - 17 α - (甲氧甲基)雌-4, 9-二烯-3-酮 (EP
 - A 0648 778, EP - A 0648 779),

11 β - [4 - (乙酰基)苯基] - 19, 24-二降 (dinor) - 17,
 23-环氧-17 α -胆-4, 9, 20-三烯-3-酮,

(11 β , 17 α) - 11 - [4 - (乙酰基)苯基] - 17, 23-环
 氧-19, 24-二降胆-4, 9, 20-三烯-3-酮。

竞争性黄体酮拮抗剂可以例如区域性地、局部地、肠内或不经胃肠
 给药。

对于优选的经口给药, 特别考虑的是片剂, 糖衣丸, 胶囊, 丸剂,
 悬浮液或溶液, 这些药剂可以用通常的方法与在盖伦氏制药学中常用的
 附加物质和载体物质来制备。一次性经口给药的剂量单位含有约 2 至
 200mg Onapriston 或者含有另外的一个偏离的竞争性黄体酮拮抗剂的生
 物学当量 (作用当量)。

作为作用当量是这样的剂量, 即在 *Cynomolgus*-猴的周期的 22 天
 时, 一次性给药处理后能引起月经提前, 但是如果在 LH - 高峰 (LH -
 2) 之前一次性给药不抑制排卵。

首先在优选的经口服用按本发明制备的药物时, 所希望的是服用的
 有效物质缓慢释放, 由此应该可以保证不可能发生受精卵的延缓着床。

竞争性黄体酮拮抗剂的缓慢释放可以通过例如将经口给药的剂量单
 位的制剂作成片剂或者通过给经口给药的剂量单位加上一个使之缓慢的
 外壳来实现, 这对于专业人员来说毫无问题是熟悉的。也可以将用于制
 备按本发明药物的竞争性黄体酮拮抗剂通过衍生作用, 例如通过对一个
 有效的化合物前体中的游离羟基酯化作用, 使之显示出比酯化前的前体
 阶段有较长的半衰期。由此同样获得一个较长的持续作用。这个原则例
 如在 EP - A 0186 834 中所描述的 11 β - [4 - N, N - (二甲氨基)

苯基] - 17 α - 羟基 - 17 β - (3 - 羟基丙基) - 13 α - 甲基 - 4, 9 (10) - 性腺二烯 - 3 - 酮 (Onapriston) 的酯得到实现, 因此这种化合物在本发明范围内同样可以应用。作为它们的代表被列举如下:

17 β - (3 - 乙酰氧基丙基) - 11 β - [4 - N, N - (二甲基氨基) 苯基] - 17 α - 羟基 - 13 α - 甲基 - 4, 9 (10) - 性腺二烯 - 3 - 酮和

17 β - (3 - 苯甲酰氧基丙基) - 11 β - [4 - N, N - (二甲基氨基) 苯基] - 17 α - 羟基 - 13 α - 甲基 - 4, 9 (10) - 性腺二烯 - 3 - 酮。

此外对于区域的或局部的使用型式还有例如阴道栓或者经皮肤系统的如皮肤膏药。

对于这些特殊的给药形式, 一次性给药的剂量单位含有 Onapriston 的一个这样剂量或者含有一种另外的黄体酮拮抗剂的一个生物学相当的剂量, 它使得在 4 至 72 小时的时间内释放出 1 至 400mg 这种黄体酮拮抗剂。

下列的例子应该说明一个竞争性黄体酮拮抗剂的配方, 它在本发明的范围内对于应用具有特别的重要性。

实施例 1

一个具有 10.0mg 11 β - [(4 - N, N - 二甲基氨基) - 苯基] - 17 α - 羟基 - 17 β - (3 - 羟基丙基) - 13 α - 甲基 - 4, 9 - 性腺二烯 - 3 - 酮的用于经口服用的片剂的组成

10.0mg	11 β - [(4 - N, N - 二甲基氨基) - 苯基] - 17 α - 羟基 - 17 β - (3 - 羟基丙基) - 13 α - 甲基 - 4, 9 - 性腺二烯 - 3 - 酮
140.5mg	乳糖
69.5mg	玉米淀粉
2.5mg	聚乙烯吡咯烷酮
2.0mg	一种高度分散的硅胶
0.5mg	硬脂酸镁
225.0mg	片剂总重量

实施例 2

一个具有 50.0mg 11β , 19 - [4 - (氯苯基) - O - 亚苯基] - 17β - 羟基 - 17α - (3 - 羟基丙 - 1(Z) - 烯基) - 4 - 雄(甾)烯 3 - 酮的用于经口服用的片剂的组成

50.0mg	11β , 19 - [4 - (氯苯基) - O - 亚苯基] - 17β - 羟基 - 17α - (3 - 羟基丙 - 1(Z) - 烯基) - 4 - 雄(甾)烯 3 - 酮
140.5mg	乳糖
69.5mg	玉米淀粉
2.5mg	聚乙烯吡咯烷酮
2.0mg	一种高度分散的硅胶
0.5mg	硬脂酸镁
265.0mg	片剂总重量

片剂用已知的方法在一个压片机上制备并加上一个使作用迟缓的外壳。

药理学的观察

特别是分离的竞争性黄体酮拮抗剂用来制备一种用于适应需要的女性生育节制(“按需型-药丸”)药物的适用性-这种药物可以一次性地以一个不抑制排卵的黄体酮拮抗剂剂量给药-由下列描述的动物实验的和人的药理学观察得出:

(月经)周期中的雌性猴子(体重约 4 - 5 公斤)经过 3 个周期在周期的后卵泡期(排卵前 1 - 2 天)一次性地用 10 或 30mg/公斤皮下或用 30mg/公斤经口的 Onapriston 处理。随后使猴子交配。根据在黄体期对黄体酮的测定,确定排卵已经发生并且黄体期的过程是正常的。按所期待的,出血(月经)出现于周期的 27 - 31 天。在交配后,经过处理的动物没有一个证明有妊娠;与此相反,在只用赋形剂处理的对照动物证实了妊娠。

另外的猴子是在早黄体期(排卵后 1 - 3 天)经过 3 个周期一次性

地用 Onapriston 10 或 30mg/公斤皮下或用 30mg/公斤经口处理。在交配后也是按这种处理的模式，用 Onapriston 处理的动物中没有证实有妊娠。

有正常周期的受检妇女在排卵前 2 天（ $LH - 2$ ）用 100 或 400mg Onapriston 一次性经口给药。激素的特征（雌二醇，黄体酮， LH ）证实，排卵没有被抑制，没有证实周期的显著缩短或延长。

另外的受检妇女在排卵后 2 天（ $LH + 2$ ）一次性经口服 100 或 400mg Onapriston。然后在排卵后 4 和 6 天进行子宫内膜的活组织检查。在经过处理的妇女中组织学有明显的改变，其意义是子宫内膜的同步化消失。根据在不育妇女中的临床经验表明，正是由于这种子宫内膜的改变，成功的受精卵着床被认为是不大可能的，并因此在经过处理的妇女组中也不可能期待有成功的着床。