(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/565
A61K 31/57

(45) 공고일자 2000년09월01일
(11) 등록번호 10-0253922
(24) 등록일자 2000년01월27일

(21) 출원번호 10-1994-0704038
(22) 출원일자 1994년11월11일
번역문제출일자 1994년11월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP 93/01181
(86) 국제출원일자 1993년05월12일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴
OA OAPI특허 : 베넹 부르키나파소 카메룬 중앙아프리카 차드 콩고 코트디브아르 가봉 기네 말리 마르타니아 세네갈 토고
국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체크 핀랜드 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽골 말라위 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 러시아 수단 슬로바크 우크라이나

(65) 공개번호 특1995-0701526
(43) 공개일자 1995년04월28일
(87) 국제공개번호 WO 93/23020
(87) 국제공개일자 1993년11월25일

(30) 우선권주장 P4216003.0 1992년05월12일 독일(DE)
P4216004.9 1992년05월12일 독일(DE)

(73) 특허권자 쉐링 악티엔게젤샤프트 에바-마리아 시마-메이어
독일 베를린 율레르스트라쎄 178쉐링 악티엔게젤샤프트 얼설라 멜져
독일 베를린 율레르스트라쎄 178쉐링 악티엔게젤샤프트 마거 하르트만
독일 베를린 율레르스트라쎄 178
(72) 발명자 크발리쯔 크르찌쯔토프
독일연방공화국 데 1000 베를린 27 로베르 스타이히 70아
슈미트골비쩌 카린
독일연방공화국 데 1000 베를린 39 암 잔트베르더 36
오토브 엑크하르트
독일연방공화국 데 1000 베를린 45 몰트케스트라쎄 48
클라르 울리히
독일연방공화국 데 1000 베를린 27 헬름크라우트스트라쎄 21
미흐나 호르스트
독일연방공화국 데 1000 베를린 22 템메베크 33베
(74) 대리인 주성민

심사관 : 이수형

(54) 경쟁적 프로게스테론 길항제를 사용한 피임방법 및 그에 유용한 신규 화합물

요약

본 발명은 배란 억제량 미만 및 낙태 유도량 미만으로 자궁 내막선의 형성을 억제하여, 생리 주기에 부작용을 일으키지 않고 사전에 착상된 수정란 또는 태아를 유산시킬 우려가 없는 두 신규 스테로이드인 11β,19-[4-(시아노페닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온 및 11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온을 포함한 경쟁적 프로게스테론 길항제에 관한 것이다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

경쟁적 프로게스테론 길항제를 사용한 피임방법 및 그에 유용한 신규 화합물

[발명의 배경]

본 발명은 경쟁적 프로게스테론 길항제를 사용한 신규의 피임방법 및 그에 유용한 신규의 프로게스테론 길항제에 관한 것이다.

자궁 내막선의 형성 및 상피 성장을 억제함으로써 수정란의 자궁 내 착상을 불가능하게 만든다(자궁의 수용성 억제). 따라서, 본 발명에 따른 경쟁적 프로게스테론 길항제는 자체(雌體)의 피임에 사용될 수 있다.

RU 486(11β-[4-N,N-(디메틸아미노)페닐]-17β-히드록시-17α-프로피닐-에스트라-4,9(10)-디엔-3-온; 유럽 특허 공개 제0057115호 참조) 및 다른 11β-아릴 또는 11β,19-아릴렌 치환된 스테로이드는 프로게스테론 및 글루코코르티코이드를 그들 각각의 수용체로부터 대체시킬 수 있는 화합물이다. 이 물질들은 강력한 프로게스테론- 및 글루코코르티코이드-길항 효과로 인하여 약물학적으로 구별된다. 이러한 특성들은 이미 실시된 이들의 치료학적 용도를 결정한다. RU 486은 예를 들면 치료학적 임신 중절용 프로게스테론 길항제로서 및 또한 부신피질의 분비활성의 병적 증가의 결과로 인한 쿠싱 증후군(Cushing´s syndrom)의 치료를 위한 글루코코르티코이드 길항제로서 유용하다. RU 486의 자체(雌體)에 있어서의 낙태약으로서의 투여량은 200 내지 600mg이다.

또한 경쟁적 프로게스테론 길항제가 각종 동물 및 인간 여성의 배란을 억제할 수 있다는 것도 오랫동안 공지되었다[콜린즈(Collins) 등, "Blockade of the spontaneous mid-cycle gonadotropin surge in monkeys by RU 486; A Progesterone antagonist or agonist", J. Clin, Metab., 63 : 1270-1276(1986); 크록사토(Croxatto, H.B.), "Salvatierra 1990 Cyclic use of anti-gestagens for fertility control", IIIrd International Symposium on Contraception, Heidelberg, June 19-23, 1990;

댄포드(Danford) 등, "Contraceptive potential of RU 486 by ovulation inhibition. III. Preliminary observations on once weekly administration", Contraception 40 : 195-200(1989);

케코넨(Kekkonen) 등, "Lähteoenmäki P 1990 Interference with ovulation by sequential treatment with the antiprogesterone RU 486 and syntheitc progestin", Fertil Steril[Fertile Sterile] 53, 4747;

푸리(Puri) 등, "Gonadal and pituitary responses to progesterone antagonist ZK 98 299 during the follicular phase of the menstrual cycle in bonnet monkeys", Contraception 39, 2 : 227-243(1989);

푸리(Puri) 등, "Contraceptive potential of a progesterone antagonist ZK 98 734 : Effect on folliculogenesis, ovulation and corpus luteum function in bonnet monkeys". In Moudgal 등, (eds)(1990) 참조].

미합중국 특허 제4,764,513호에는 시험관 내 수정된 수정란의 성공적인 착상 가능성을 증대시키기 위하여 여성에게 경쟁적 프로게스테론 길항제를 투여함으로써 착상을 위한 자궁 내막(착상 윈도우)의 수용성을 이동(지연)시킬 수 있음을 교시하고 있다.

비교 화합물인 11β-(4-디메틸아미노페닐)-17β-히드록시-17α-(프로핀-1-일)-4,9(10)-에스트라디엔-3-온(RU 486; EP-A-0 057 115)에 비하여 항글루코코르티코이드 활성이 현저하게 감소된 경우에 특히 강력한 경쟁적 프로게스테론 길항 효과를 나타내는 11β,19-o-페닐렌 가교된 스테로이드가 미합중국 특허 제5,095,129호에 최초로 개시되었다. 본 발명의 신규 화합물(화합물 I 및 II)은 미합중국 특허 제5,095,129호의 일반식의 범주에 포함되는 것이지만, 이 특허에는 그 명칭이나 실시예가 기재되지 않는다.

배란 억제 효과를 나타내는 경쟁적 프로게스테론 길항제의 투여량은 사용된 길항제의 종류에 따라 크게 달라진다. RU 486의 경우에, 인간 여성에 대한 투여량은 50 내지 100mg이다[크록사토(Croxatto) 등, 상기 인용문 중, 레쥐(Ledge) 등(1992) Inhibition of ovulation using very low dose mifepristone; Abstract : Second Congress of the European Society of Contraception 참조]. RU 486은 인체 내에서 그의 중추 효과 및 자궁 내막 효과의 분리를 거의 또는 전혀 나타내지 않는다[레쥐(Ledge WL) 등, Terra Symposium on Progesterone Antagonists, May 25-29, 1992, Mohouk, N.Y. 참조].

착상 억제를 위한 "LH+2" 처리가 스완(Swahn) 등에 의해 제안되었다[Swahn 등, "The effect of RU 486 administration during the early luteal phase on bleeding pattern, hormonal parameters and endometrium, "Human Reproduction 5, 4 : 402-408(1990) 참조] : 자체(雌體)의 생리 주기에서 LH(LH=황체 형성 호르몬)가 피크로 된 후(LH 피크는 배란기에 대응하여 나타난다) 2일에(즉, 따라서 제14, 15 또는 16일에), 배란 억제량의 RU 486을 1회 투여한다. 따라서, 활성 화합물은 생리 주기 중 황체기에서 배란기 후에만 투여한다(황체기 피임).

최근 들어서야 생리 주기에서 LH 피크가 나타난 후 제5일 및 제8일에 경쟁적 프로게스테론 길항제 RU 486을(각각 10mg씩 경구로) 투여할 때, 여성에게서 호르몬(프로게스테론 및 에스트라디올의 농도) 변화 없이 자궁 내막의 탈동기화(desynchronization)를 달성할 수 있음이 보고되었다[케텔(Kettel) 등, 1992]. 경쟁적 프로게스테론 길항제를 생리 주기에서 LH 피크가 달성된 후에만 투여하는 경우에는, 배란 억제없이 확실하게 피임할 수 없다.

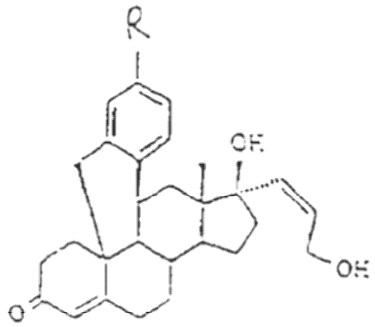
본 발명자들은 본 발명에 따라, 경쟁적 프로게스테론 길항제를 배란을 억제하지 않거나 또는 낙태를 유도하지 않는 투여량으로 LH 피크가 나타나기 전과 임의로는 나타난 후에도 적어도 1회 투여할 경우, 난포기에서 자궁 내막선의 형성을 억제할 뿐만 아니라 생리 주기의 황체기에서 자궁 내막선의 기능도 억제함으로써 피임할 수 있다는 것을 발견하였다.

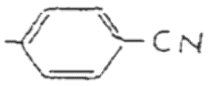
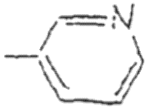
[발명의 요약]

본 발명은 방법 국면에서, 자체(雌體)에게 그의 생리 주기의 난포기 동안과 임의로는 또한 그의 황체기에 경쟁적 프로게스테론 길항제를 자궁에서의 수정란 착상에 필요한 자궁 내막선의 형성을 억제하기에 유효한 배란 억제량 미만이고 낙태 유도량 미만의 양으로 투여하는 것으로 이루어진 자체(雌體) 피임방법에 관한 것이다.

본 발명은 조성물 국면에서, 하기 일반식의 11β,19-o-페닐렌-17β- 히드록시-17α-(3-히드록시프로프-

1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온에 관한 것이다.



상기 식중, R은  또는  이다.

본 발명은 또다른 조성물 국면에서, 제약학상 허용가능한 담체와, 투여 단위당 배란 억제량 미만이고 낙태 유도량 미만이며 자궁 내막선 형성 및 상피 성장 억제 유효량의 경쟁적 프로게스테론 길항제의 혼합물로 이루어진 제약학적 조성물에 관한 것이다.

[발명의 상세한 설명]

난포기에서, 자궁 내막 중의 에스트로겐 유도 분비선의 형성은 정상적인 생리주기 중에 일어나는 반면, 황체기(또한 분비기라고도 함)에는 프로게스테론에 의해서 분비선의 분비 활성이 유도된다. 자궁 내막선의 증식이 에스트로겐 의존적이므로 난포기, 즉 배란기 전에 경쟁적 프로게스테론 길항제의 상기 효과는 본질적으로 프로게스테론 억제 효과를 근거로 하지 않는다. 또한, 생리 주기의 난포기의 혈중 프로게스테론 농도는 매우 낮다. 본 발명에 따른 경쟁적 프로게스테론 길항제를 사용함으로써, 생리 주기에 부작용없이 자궁의 수용성을 선택적으로 억제할 수 있으며, 수정란이 이미 착상된 경우에도 너무 낮은 투여량으로도 낙태를 유도할 수 있다. 낙태 유도량 미만 및 배란 억제량 미만으로 피임할 수 있는 능력은 낙태를 반대하거나 배란 억제의 장기간의 의학적 영향을 우려하는 약간의 인간 여성에 있어서 매우 중요한 것이다.

배란 전 및 임의로는 배란 후에 각각 매우 소량의 경쟁적 프로게스테론 길항제를 투여할 경우, 자궁 내막이 수정란을 수용할 수 없으므로, 본 발명에서 제안된 용도의 결정적인 장점은 사용된 프로게스테론 길항제의 피임 신뢰도가 매우 높다는 것이다. 또한 착상을 정상적인 생리 주기의 난포기에서 제외하지 않을 것이다. 자궁 내막선의 분비가 자궁 내막의 수용성에 필수적이므로, 자궁 내막선 및 상피가 비정상인 경우에는 성공적인 착상이 불가능하다. 따라서 생리 불순인 여성에게도 또한 피임 신뢰도를 보장한다.

2가지 신규의 경쟁적 프로게스테론 길항제, 즉 11β,19-[4-(4-시아노페닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온(I) 및 11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-3(히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온(II)은 놀랍게도 우수한 말초 선택적인 효과를 나타낸다. 즉, 동일 투여량으로 단지 약간의 중추 효과만이 뇌하수체-난소 축에서 관찰되지만, 자궁 내막에 대한 화합물 I 및 II이 효과는 매우 우수하다.

상기 경쟁적 프로게스테론 길항제는 또한, 특이적 임계 투여량(specific threshold does)에서 자궁 내막의 변화가 관찰되지만 배란(중추 효과)은 억제되지 않으므로, 작용이 분리된 것으로 볼 수 있다.(래트에 경구 투여한 후 측정한 바와 같은) 배란 억제 투여량 및 착상 억제 투여량(분리 인자)의 비는 분리의 척도로서 사용할 수 있다. 이 비는 종(species)에 따라 다르지만 분리된 또는 경쟁적 프로게스테론 길항제에서는 적어도 약 30 이상이다.

분리된 또는 경쟁적 프로게스테론 길항제의 장점은 이들을 배란을 억제하지 않고 자궁 내막의 효과를 얻기에 충분히 높은 투여량을 투여할 수 있다는 사실이다. 따라서, 정상적인 생리 주기는 유지된다.

경쟁적 프로게스테론 길항제는 바람직하게는, 개별적으로 이격된 투여 단위로서, 예를 들면 바람직하게는, 규칙적 간격으로, 예를 들면 생리 주기의 매주마다 배란을 억제하기에는 불충분하거나 또는 이미 착상된 경우에는 낙태를 유도하기에는 불충분한 양을 4 내지 10일에 투여한다. 반면, 보다 적은 양의 일일 일회 경구 투여로 자궁 내막의 수용성에 대해 유사한 효과를 달성할 수 있다. 또한, 예상되는 서방형 시스템 수명 동안 그로부터 방출되는 프로게스테론 길항제의 양이 수정란의 착상을 억제하기에 충분하지만 그 시간 동안의 임의의 배란을 억제하는 투여량 미만으로 투여된 서방형 시스템(미세결정형 현탁액, 경피 패츠 및 피하 이식)을 사용할 수 있다.

경쟁적 프로게스테론 길항제의 상기한 용도는 전형적인 경쟁적 프로게스테론 길항제인 오나프리스톤[11β-(4-디메틸아미노페닐)-17α-히드록시-17β-(3-히드록시프로필)-13α-메틸-4,9-고나디엔-3-온; EP-A-0129499]을 성체 암컷 본네트(bonnet)원숭이[마카카 라디아타(Macaca radiata)]에 사용하여 시험함으로써 확증한다.

시험 개요는 하기와 같다 :

본네트 원숭이:	성체 암컷, 체중 3.5 - 4.5 kg
오나프리스톤으로 시험한 군(N = 3):	각 군의 동물마다 5 mg 및 10mg을 오일 기재로 피하로 투여(벤질 벤조에이트/아주까리유 1:10)
처리 개시 및 처리 다이아그램:	생리 주기의 제 1일에 투여, 이어서 1주일 간격으로 투여
처리 기간:	2회의 주기
비이클 대조군(N=3):	1 ml
혈액 시료의 채취:	각 생리 주기의 최초 10일간 매일 1회 채취하고 이어서 2일마다 채취하고; 또한 처리 전/후 주기에도 채취
자궁 내막 조직 구조:	제2 주기의 제 20일, 즉 7회의 프로게스테론 길항제 투여 후, 케타민 마취(체중 1 kg 당 10 mg)하에 생체 검사
호르몬 측정:	방사면역분석(RIA)으로 프로게스테론 및 에스트라디올을 측정

자궁 내막의 변화 및 호르몬 농도에 대한 관찰 :

하기 표 1은 대조군과 비교하여 생리 주기 및 생리 기간의 길이가 모두 본 발명에 따른 처리에 의해 변화되지 않음을 나타낸다.

에스트라디올 및 프로게스테론 농도는 모든 동물에서 여포 형성 및 배란이 정상적으로 일어났다는 것을 명백히 보여준다 : 정상적인 배란 전기의 에스트라디올피크, 황체기의 정상적인 프로게스테론 농도(제1도 참조).

조직 구조 검사 결과, 두 처리군에서의 자궁 내막은 대조 동물과는 반대로 위축되어 있었다. 특히 자궁 내막선이 영향을 받았다 : 위축되고 불활성인 스트로마조직이 증가된 선.

[표 1]

본네트 원숭이의 생리 주기(MC) 및 생리 기간(MP)의 길이에 미치는 비이클 및 오나프리스톤의 효과*

	전처리 주기		처리 주기 1		처리 주기 2		후처리 주기	
	생리 주기의 길이 (일)	생리 기간의 길이 (일)	생리 주기의 길이 (일)	생리 기간의 길이 (일)	생리 주기의 길이 (일)	생리 기간의 길이 (일)	생리 주기의 길이 (일)	생리 기간의 길이 (일)
1군 (비히클)								
96	27	2	25	3	28	2	27	2
126	25	1	24	2	26	2	24	2
204	29	3	28	2	30	3	27	3
2군 (5 mg/주)								
246	26	4	24	2	39	5	27	4
232	28	1	27	1	29	1	31	3
250	24	3	26	1	26	1	27	4
3군 (10 mg/주)								
208	26	4	25	3	53*	1	26	4
210	24	2	26	1	25	1	48	1
180	30	3	28	1	28	2	27	3

* 제 1주기 후에 약간 출혈하는 제 2 배란 주기.

상기 관찰 결과에 따르면, 각 생리 주기내에 배란 전에 또한 임의로는 배란 후에 비배란 억제 효과 및 비낙태 효과를 가진 독립된 투여 단위를 각각 투여할 때, 경쟁적 프로게스테론 길항제가 피임(착상 억제)에 적합하다는 것이 명백하다.

게스타겐 수용체(프로게스테론 수용체)에 대한 큰 친화도를 갖고 그 자체는 게스타겐 활성을 나타내지 않는 모든 화합물은 경쟁적 프로게스테론 길항제로서 적합하다. 예를 들면 하기 스테로이드가 적합하다 :

11β-[(4-N,N-디메틸아미노)-페닐]-17β-히드록시-17α-프로피닐-4,9(10)-에스트라디엔-3-온(RU-38486),

11β-[(4-N,N-디메틸아미노)-페닐]-17β-히드록시-18-메틸-17α-프로피닐-4,9(10)-에스트라디엔-3-온, 및

11β-[(4-N,N-디메틸아미노)-페닐]-17α β-히드록시-17aα-프로피닐-D-호모-4,9(10), 16-에스트라디엔-3-온(모두 유럽 특허 출원 EP-A-0 057 115호에 개시됨);

11β-p-메톡시페닐-17β-히드록시-17α-에티닐-4,9(10)-에스트라디엔-3-온(스테로이드 37(1981), 361-382 참조), 및

11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(프로프-1-이닐)-4,9(10)-에스트라디엔-3-온(유럽 특허 출원 EP-A 0 190 759 참조); 및

유럽 특허 출원 EP-A-0 277 676에 개시된 11β-아릴-14β-에스트라디엔 및 에스트라트리엔, 미합중국 특허 제5,095,129호의 목적인 19,11β-가교된 스테로이드, 유럽 특허 출원 EP-A 0 289 073호에 공지된 11β-아릴-6-알킬(또는 6-알케닐 또는 6-알키닐)-에스트라디엔 및 프레그나디엔 및 유럽 특허 출원 제EP-A 0 321 010호에 공지된 11β-아릴-7-메틸(또는 7-에틸)-에스트라디엔 및 유럽 특허 출원 제EP-A 0 404 283호의 10β-H 스테로이드. 상기 화합물은 상기 문헌에 개시된 기타의 경쟁적 프로게스테론 길항제로서 불완전할 뿐만 아니라, 개시되지 않은 문헌의 화합물들도 또한 적합하다.

본 발명에 따른 용도를 위하여, 말초적이고 선택적으로 효과적인, 즉 기껏해야 뇌하수체-난소 축에 대해서만 약간의 중추 효과를 나타내는 투여량으로 자궁 내막의 효과를 현저하게 나타내는 경쟁적 프로게스테론 길항제는 특히 적합하다.

상기 경쟁적 프로게스테론 길항제는 또한, 특별한 임계 투여량으로 자궁 내막의 변화가 관찰되지만, 배

란(중추 효과)은 억제되지 않으므로 분리된 것으로 표시할 수 있다. 배란 억제 투여량 및 착상 억제(분리 인자) 투여량의 비는 분리의 척도로서 사용할 수 있다. 이는 종에 따라 다르며(래트에 경구투여한 후에) 본 발명에 따라 사용할 분리된 경쟁적 프로게스테론 길항제의 경우에는 약 30 이상이다.

본 발명에 따라 사용되는 분리된 경쟁적 프로게스테론 길항제의 장점은 이들이 배란을 억제하지 않으며, 즉 “정상적인” 생리 주기 과정을 유지하며 필요한 자궁 내막의 효과를 보강하는 보다 높은 투여량으로 투여할 수 있다는 사실이다.

경쟁적 프로게스테론 길항제는 예를 들면 국부적으로, 국소적으로, 장내로, 경피적으로 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 경구 투여는 바람직하다.

바람직한 경구 투여를 위하여, 특히 제약업계에서 통상적인 첨가제 및 비이클과 함께, 통상적인 방법으로 제조할 수 있는 정제, 제피 정제, 캡슐제, 환제, 현탁제 또는 액제는 적합하다. 국부적 또는 국소적 사용을 위하여, 예를 들면 질좌제, 질겔제, 이식제, 질링(ring) 또는 피부 고약과 같은 경피 시스템은 적합하다. 또한 투여 후 일정 시간에 제거할 수 있는, 예를 들면 14일에 걸친 투여 후에 후속의 투여 간격의 개시시 재삽입할 수 있는 질링(ring)을 사용할 수 있다.

투여 단위는 전형적으로 11β-[(4-N,N-디메틸아미노)-페닐]-17α-히드록시-17β-3(-히드록시프로필)-13α-메틸-4,9(10)-고나디엔-3-온 약 0.25 내지 50mg 또는 생물학 등량의 다른 경쟁적 프로게스테론 길항제를 함유한다.

본 발명에 따라 제조한 제제를 이식하여 또는 질링 또는 경피 시스템을 사용하여 투여하는 경우에, 이들 투여 시스템은 매일 방출되는 경쟁적 프로게스테론 길항제의 투여량이 0.25 내지 50mg이 되도록 고안되어야 한다.

본 발명에 따라 투여할 경쟁적 프로게스테론 길항제의 투여량은 문제의 프로게스테론 길항제의 배란 억제 및 낙태 유도 투여량 범위 미만이다.

일반적으로, 1회 투여에 0.25 내지 20mg을 투여하고; 말초적으로 선택적인 물질이 배란을 억제하지 않으면서 훨씬 더 높은 농도로 투여할 수 있으므로, 특히 구체적으로 말초적으로 선택적인 경쟁적 프로게스테론 길항제를 사용하는 경우에 1회 투여에 0.5 내지 50mg이 투여할 수 있다. “일회” 투여량 또는 투여란 용어는 일일 투여량인 0.25 내지 20mg 또는 단일 투여량인 0.5 내지 50mg에 대응하는 비율로 경쟁적 프로게스테론 길항제를 연속적으로 방출하는 투여 시스템을 의미한다.

더 구체적인 설명없이도, 당업계에서 숙련된 사람이 상기 기재에 의해서 충분한 정도까지 본 발명을 이용할 수 있다고 믿어진다. 따라서, 하기 바람직한 구체적인 실시태양은 단지 예시를 위한 것이고, 어떠한 방식으로든 개시된 것만으로 제한하기 위한 것은 아니다.

상기 기재 및 하기 실시예에서, 모든 온도는 별도로 기재하지 않는한 비보정된 섭씨온도이고, 모든 부 및 백분율은 중량 기준이다.

상기 열거한 것 및 하기한 모든 특허 출원, 특허 및 공개 발명 및 독일 우선권 출원 P 42 16 003.0 및 P 42 16 004.9의 전체적인 개시를 본 명세서에서 참고로 인용하였다.

[제조예 1]

[11β,19-[4-(4-시아노페닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온]

a)
3,3-디메틸트리메틸렌디옥시-11β,19-(4-노나플루오로부틸술포닐옥시-o-페닐렌)-안드로스탄-5α,17β-디올

3,3-디메틸트리메틸렌디옥시-11β,19-(4-히드록시-o-페닐렌)-안드로스탄-5α,17β-디올(명세서 전체가 본 발명의 참고 문헌으로 인용된 국제특허출원 제PCT/DE 88/00150호의 실시예 18a의 화합물) 50g을 보호 가스하에 테트라히드로푸란 1.75ℓ 중에 용해시켰고(약간 탁한 용액이 됨) 0℃에서 n-부틸리튬 용액(헥산 중의 1.6몰) 71.3ml와 혼합하였다. 30분간 교반한 후, 1,1,2,2,3,3,4,4,4,-노나플루오로-1-부탄술포닐 플루오라이드(약 90%) 22.8ml를 적하하였다. 빙냉조 냉각하에 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액으로 교반하였고 1시간 동안 더 강렬히 교반하였다. 이어서, 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 수층을 분리하였고 에틸 아세테이트로 수회 세척하였다. 합한 유기층을 염화나트륨 포화 용액으로 세척하여 중화시켰고 황산나트륨 상에서 건조시켰고 진공 중에서 증발시켜서 농축시켰다. 조 생성물로서 표제 화합물 90.9g을 얻었다. 이렇게 하여 얻어진 노나플레이트($C_4F_9SO_3$) 1.9g을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산의 혼합물로 크로마토그래피하였다. 백색 발포체로서 순수한 표제 화합물 1.27g을 얻었다. 융점 : 132-133℃; $[\alpha]_D^{22}$=+15.4° ($CHCl_3$; c=0.525)

b) 3,3-디메틸트리메틸렌디옥시-5α-히드록시-11β,19-(4-노나플루오로부틸술포닐옥시-o-페닐렌)-안드로스탄-17-온

0℃에서, 삼산화크로뮴 63g을 조금씩 피리딘 210ml 및 염화메틸렌 600ml의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 염화메틸렌 250ml 중에 용해시킨 상기 a)에서 제조한 노나플레이트 89g을 등온에서 적하하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온까지 천천히 가열하였고 2시간 동안 교반하였다. 교반이 완결된 후 상청액층을 경사분리하였고 잔류물을 염화메틸렌으로 수회 완전히 세척하였다. 합한 유기층을 0.5몰 수산화나트륨 용액으로 세척하여 실질적으로 잔류 무기 성분을 제거하였고, 물로 세척하여 중화시켰고, 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 진공 중에서 증발(톨루엔과의 공비 증류에 의해 피리딘을 제거)시켜서 농축시켰다. 잔류물을 산화알루미늄(중성, 단계 III)상에서 에틸 아세테이트/헥산의 혼합물로 크로마토그래피하여, 황색 발포체로서 표제 화합물 61.9g을 얻었다. 에틸 아세테이트로부터 결정화하여 55.7g을 얻었다. 융점 :

176-177℃; $[\alpha]_D^{22}$=+25.3° ($CHCl_3$, c=0.520).

c) 3,3-디메틸트리메틸렌디옥시-11β,19-(4-노나플루오로부틸술포닐옥시-o-페닐렌)-17α-[3-(테트라히드로피란-2-일옥시)-프로프-1-이닐]-안드로스탄-5α,17β-디올

0℃에서 보호가스 하에서 무수 테트라히드로푸란 1ℓ를 2-(2-프로피닐옥시)테트라히드로-2H-피란 73.5ml와 혼합하였다. 이어서 이 용액에 1.6몰의 n-부틸리튬 용액(헥산) 328ml를 온도가 많이 상승하지 않도록 서서히 적하하였다. 30분간 교반한 후에, 무수 테트라히드로푸란 500ml 중에 용해된, 상기 b)에서 제조한 케톤 50g의 용액을 빙냉조 냉각하에 상기 반응 혼합물 중에 서서히 적하하였고 30분 동안 더 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 용액과 혼합하였고 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염화나트륨 용액으로 세척하였고 황산나트륨 상에서 건조시켰고 진공 중에서 증발시켜서 농축하였다. 잔류물을 산화알루미늄(중성, 단계 III) 상에서 크로마토그래피하였다. 백색 발포체로서 표제 화합물 50.3g을 얻었다.

d) 11β,19-[4-(4-시아노페닐)-o-페닐렌]-3,3-디메틸트리메틸렌디옥시-17α-[3-(테트라히드로피란-2-일옥시)-프로프-1-이닐]-안드로스탄-5α,17β-디올

상기 c)에서 제조한 노나플레이트 50g을 톨루엔 400ml 및 에탄올 155ml의 혼합물 중에 용해시켰고 보호가스 하에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 1.44g, 염화리튬 5.33g, 2몰의 탄산나트륨 용액 78ml 및 4-(1,3,2-디옥사보리난-2-일)벤조니트릴 13.1g을 계속하여 혼합하였다.[다카하시(S. Takahashi) 등, Bul. Chem. Soc., Jpn., 62 3896(1989) 참조]. 이어서, 95℃의 오일 배쓰에서 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였고, 실온까지 냉각시켰고 물 및 에틸아세테이트와 혼합하였다. 수층을 분리하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시켰고 진공 중에서 증발시켜서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산의 혼합물로 크로마토그래피하였다. 황색나는 발포체로서 표제 화합물 38g을 얻었다. $[\alpha]_D^{22}$=-36.5° ($CHCl_3$, c=0.515)

e) 11β,19-[4-(4-시아노페닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1-이닐)-4-안드로스텐-3-온

상기 d)에서 제조한 케톤 아세탈 37g을 아세톤 950ml 중에 용해시켰고 보호가스 하에서 4N 염산 수용액 95ml와 혼합하였다. 50℃에서 2시간 교반한 후, 반응 혼합물을 냉 중탄산나트륨 포화 용액(염기성 pH)에 부었고 대부분의 아세톤을 증류 제거하였다. 염화메틸렌을 첨가한 후, 수층을 분리하였고 염화메틸렌으로 수회 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시켰고 진공 중에서 증발시켜서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산의 혼합물로 크로마토그래피하였다. 황색나는 발포체로서 표제화합물 23.8g을 얻었다.

f) 11β,19-[4-(4-시아노페닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온

상기 e)에서 제조한 프로파르길 알콜 23g을 보호가스 하에서 테트라히드로푸란 825ml 중에 용해시켰고 피리딘 23ml와 혼합하였고 상압에서 촉매로서 황산바륨 상의 팔라듐(10%) 2.3g을 사용하여 수소화하였다. 당량의 수소를(TLC 대조군에 더하여) 흡착시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였고, 여과 잔류물을 테트라히드로푸란으로 다시 세척하였고 여액을 진공 중에서 증발시켜서 농축하였다. 톨루엔과 공비 증발시켜서 피리딘을 제거하였다. 잔류물을 아세톤/테트라히드로푸란으로부터 재결정화시켜서 얻어진 결정을 다시 염화메틸렌/메탄올로부터 재결정화시켰다. 백색 결정으로서, 표제 화합물 14.3g을 얻었다. 융점 : 265-266℃(분해하에서); $[\alpha]_D^{22}$=+117.8° ($CHCl_3$, c=0.500).

[비교예 2]

[11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온]

a) 11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-3,3-디메틸트리메틸렌디옥시-17α-[3-(테트라히드로피란-2-일옥시)-프로프-1-이닐]-안드로스탄-5α,17β-디올

상기 1c)에서 제조한 노나플레이트 13.7g을 톨루엔 140ml 및 에탄올 70ml의 혼합물 중에 용해시켰고 보호가스 하에서 연속적으로 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) 877mg, 염화리튬 1.29g, 2몰의 탄산나트륨 용액 19ml 및 디에틸(3-피리디닐)보란 2.46g과 혼합하였다. 이어서, 95℃의 오일 배쓰에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였고, 실온까지 냉각시켰고 물 및 에틸 아세테이트와 혼합하였다. 수층을 분리하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시켰고 진공 중에서 증발시켜서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산의 혼합물로 크로마토그래피하여 황색나는 발포체로서 표제화합물 8.8g을 얻었다.

b) 11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1-이닐)-4-안드로스텐-3-온

상기 a)에서 제조한 케톤 아세탈 8.8g을 아세톤 250ml 중에 용해시켰고 보호가스 하에서 4N 염산 수용액 5ml와 혼합하였다. 50℃에서 2시간 교반한 후, 반응 혼합물을 냉 중탄산나트륨 포화 용액(염기성 pH) 상에 부었고 대부분의 아세톤을 증류 제거하였다. 염화메틸렌을 첨가한 후, 수층을 분리하였고 염화메틸렌으로 수회 추출하였다. 황산나트륨 상에서 합한 유기층을 건조시켰고 진공 중에서 증발시켜서 농축하였다. 실리카 겔 상에서 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산의 혼합물로 크로마토그래피하였다. 황색나는 발포체로서 표제화합물 5.0g을 얻었다. $[\alpha]_D^{22}$=+48.6° ($CHCl_3$; c=0.530).

c)
11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-

온

상기 b)에서 제조한 프로파르길 알콜 5g을 보호가스 하에서 테트라히드로푸란 200ml 중에 용해시켰고, 피리딘 5ml와 혼합하였고, 상압 하에서 촉매로서 황산바륨 상의 팔라듐(10%) 500mg을 사용하여 수소 첨가하였다. 당량의 수소를(TLC 대조군에 더하여) 흡착시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하였고, 여과 잔류물을 테트라히드로푸란으로 다시 세척하였고 여액을 진공 중에서 증발시켜서 농축하였다. 톨루엔과 공비 증발시켜서 피리딘을 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산의 혼합물로 크로마토그래피하였다. 황색나는 발포체로서 표제화합물 3.4g을 얻었다. 에틸 아세테이트의 결정에 의해 백색 결정 3.12g을 얻었다. 융점 : 219 내지 221℃; $[\alpha]_D^{22}$=+72.2° ($CHCl_3$, c=0.505).

[조성예 3]

11β-[(4-N,N-디메틸아미노)-페닐]-17α-히드록시-17β-(3-히드록시프로필)-13α-메틸-4,9(10)-고나디엔-3-온	10.0 mg
락토오스	140.5 mg
옥수수 전분	69.5 mg
폴리비닐피롤리돈 25	2.5 mg
에어로실	2.0 mg
마그네슘 스테아레이트	0.5 mg
총 중량	225.0 mg

상기 조성물을 통상적인 방법으로 경구 투여용 정제(10mg)로 제형하였다.

본 발명에 따라 제조한 의약의 사용에 있어서, 생리 주기의 난포기(배란 이전)에 1 이상의 단위 투여량 및 임의로는 생리 주기의 황체기(배란 후)에 1 이상의 단위 투여량을 투여하는 것은 결정적이다.

바람직하게는, 본 발명에 따라 제조한 의약을 독립적인 투여 단위로 첫 투여시의 생리 주기에서 배란이 시작되기 전의 임의의 일자에 시작하여 4일 내지 10일마다, 바람직하게는 매주 또는 동일자에 투여한다. 독립적인 투여 단위의 투여 간격은 일정한 것이 바람직하다.

바람직하게는, 본 발명에 따른 의약을 매주 일회, 한 주의 동일한 요일, 예를 들면 월요일에 투여한다("월요일 정제"). 매주 동일한 요일에 투여함으로써 고도의 신뢰도를 보장받을 수 있다. 그러나, 투여 단위를 매일, 2일마다 또는 3일마다 난포기 동안에만 투여하거나 또는 추가로 생리 주기 중의 황체기에 투여할 수 있다. 또한 본 발명에 따른 제제의 개별적인 투여 단위의 투여 간격을 변화시킬 수 있거나 또는 이식된 서방형 비이클로부터 일정하게 투여할 수 있다.

경쟁적 프로게스테론 길항제의 배란 억제 투여량을 결정하기 위해서 래트를 대상으로 하기하는 배란-억제 시험을 수행하고; 각 유산 유효 투여량은 공지의 래드 유산 시험에 따른다[예를 들면, 미합중국 특허 제5,095,129호].

화합물 I, II 및 RU 486에 대한 측정된 분리 인자는 다음과 같다.

화합물	분리인자
I	>100
II	>30
RU 486	<10

화합물 I 및 II 둘다는 매우 강력한 항착상 효과를 가졌으며(화합물 I은 래트에 매일 0.1mg으로 투여할 경우 및 화합물 II는 매일 0.3mg을 투여할 경우에 여전히 완전한 착상 억제 효과를 나타냄), 이들은 동시에 항글루코코르티코이드 효과를 나타내지 않는다. 이는 항글루코코르티코이드 효과에 대한 티몰리시스(thymolysis) 시험으로부터 나타난다[유럽 특허 출원 제EP-A-0 283 428호].

화합물 I 및 II는 하기 실시예에 나타낸 바와 같이 유럽 특허 출원 제EP-A-0 283 428호에 개시된 합성 경로에 따라 제조한다.

[래트에서의 배란 억제 시험]

[시험 방법의 원리]

자발적으로 배란이 되며 그 주기를 질 스미어(smear)로 용이하게 관찰할 수 있는 한은 래트가 배란 억제 물질의 검출에 매우 적합하다. 또한, 이로 인하여 처리기(treatment phase) 동안에 시험 과정을 제어할 수 있다.

[방법예 4]

[시험 동물]

체중 190 내지 210g의 암컷 래트 6마리를 사용.

상기 래트를 빛에의 노출이 조절된 방(10시간의 암 : 14시간의 명)에서 마크롤론(Macrolon) 케이지에 넣었고 표준 먹이(펠렛화된 래트 사료) 및 수돗물을 마음껏 섭취하게 하였다.

[시험 물질의 조성 및 투여]

시험 물질을 벤질 벤조에이트/아주까리유(1+9 v/v) 중에 용해시켰고 매일 투여량을 0.2ml씩 피하에 투여하였다.

경구 투여시에는, 시험 물질을 담체 액체(0.9% w/v의 NaCl 용액 100ml 중의 Myrj 85mg) 중에 현탁시켰고 매일 투여량을 0.5ml 중에 투여하였다.

[시험 배치]

질 스미어에 의한 시험을 시작하기 전에 2회 주기를 관찰하였다. 규칙적인 4일 주기를 가진 동물만을 시험에 사용하였다. 처리군의 할당은 무작위적으로 하였다. 시험 물질을 발정 후기에 시작하여, 4일에 걸쳐서(제1일 내지 4일) 투여하였고 주기를 더 조절하였다.

(투여 후) 제4일에 질 스미어시에 발정기 또는 발정기 후기인 래트를 에테르 마취하에 한 쪽의 난소를 적출하였다. 분쇄된 제제를 수란관으로부터 제조하였고 현미경으로 난세포의 존재여부를 실험하였다. 제5일에 모든 래트(정상적인 래트 및 한쪽 난소를 적출한 래트)를 CO_2 가스로 사망시켰고 수란관을 동일한 방법으로 제조 및 조사하였다.

[방법예 5]

[평가]

개별적인 투여군에서, 배란이 억제된 래트의 비율을 결정하였다.

지원자 :

환자의 기왕 조건(anamnestic condition) : 건강하고 정상 주기의 여성일 것. 바람직하게는 양 난관(卵管)을 접합한 후 또는 양난관을 외과적으로 적출한(자궁외 임신으로) 후의 지원자, 또는 배우자가 정관 수술한 여성일 것.

인체 연구 1 : 황체기 동안 오나프리스톤으로 단기간 처리한 후의 자궁 내막 수용성의 생화학적 및 형태학적 마커(marker)(들)의 특징화.

이는 생화학적 방법, 특히 자궁 내막 마커 단백질의 동정이 낮은 투여량의 오나프리스톤을(매일 및 간헐적으로) 투여하여 추가의 연구를 모니터링할 때 유용한가를 밝히기 위한 모의 실험(pilot) 연구이다.

실험 계획안 :

지원자 군 :

각 군당 8 내지 10명의 여성으로 두 군(대조군 및 처리군)으로 나누었다.

연구 기간 :

3주기의 평가 : 전처리, 처리, 후처리 주기.

처리 : LH+1일 및 LH+2일에 오나프리스톤 50mg씩을 경구 투여하였다.

이 오나프리스톤의 투여량은 말기 황체기 동안에 투여될 경우에 때 이른 생리를 유도하는 것으로 공지되었다. 그러나, 비제만(Bygdeman)의 연구[스완(Swahn)등, 1990]에 따르면 RU 486 200mg의 단일 투여량에 의한 초기 황체기 처리(LH+2)가 주기의 길이를 손상시키지 않는다.

평가 : RIA : 전처리, 처리 및 후처리 주기 동안의 LH, FSH, E2 및 프로게스테론.

-자궁 내막 생체 검사 및 LH+3일 및 LH+8일(처리 주기)에 자궁액의 채취(상세한 것은 첨부물 참조).

-생리 출혈의 시작.

인체 연구 2 : 오나프리스톤의 매일 투여가 배란 및 자궁 내막 형태 및 생화학적 상태에 미치는 영향의 평가 : 투여량 측정 연구.

a) 목적 :

이 연구의 결과는 생리 주기를 손상시키지 않지만 자궁 내막의 형태 및 기능(자궁 내막 마커 단백질)에 영향을 미치는 오나프리스톤의 투여량을 밝힌다. 따라서, 자궁 내막 변화를 유도하는 최소의 투여량을 설정할 수 있다.

b) 연구 디자인 :

지원자 군 : 매 군당 8 내지 10명의 여성으로 4개 군(3개의 처리군 및 1개의 대조군).

연구 기간 : 3주기 평가 : 전처리, 처리 및 후처리 주기.

투여법 : 주기 제1일에서 시작하여 18일간 매일 오나프리스톤 20mg씩(1군), 10mg씩(2군) 및 5mg씩(3군) 경구 투여.

c) 평가 :

-RIA : 전처리, 처리 및 후처리 주기 동안의 LH, FSH, E_2 및 프로게스테론 및 코르티솔.

-처리 주기의 제16일 및 제23일에 자궁 내막의 생체 검사 및(프레비칼에 의한) 자궁액 채취(상세한 것은 첨부물 참조)의 평가.

-생리 출혈의 시작

인체 연구 3 : 오나프리스톤 주 1회 투여가 배란, 자궁 내막 형태 및 생화학적 특성에 미치는 영향

a) 목적 :

이 연구의 결과는 생리 주기를 손상시키지 않지만 자궁 내막의 형태 및 기능(자궁 내막 마커 단백질)에 영향을 미치는 오나프리스톤의 주 1회 투여량을 결정한다.

b) 연구 디자인 :

지원자 군 : 난관을 접합한 8 내지 10명의 여성을 4개의 군으로 나눔(5개의 처리군 및 1개의 대조군).

연구 기간 : 4주기의 평가 : 전처리, 2회의 처리 및 후처리 주기

처리 :

2주기에 걸쳐서 주기 제1일에서부터 시작하여 오나프리스톤을 주 1회 50mg(1군), 20mg(2군), 10mg(3군), 2mg(5군) 및 0.25mg(5군) 경구 투여.

c) 평가 :

RIA : 전처리, 처리 및 후처리 주기 동안의 LH, FSH, E_2 및 프로게스테론.

자궁 내막 생체 검사 및 자궁액 채취를 양 처리 주기의 제16일 및 제23일에 평가하였다.(상세한 것은 첨부물 참조)

생리 출혈 시작 및 생리불순 :

상기 처리 계획을 수행함으로써, 다음과 같은 것을 관찰하였다 : 대조군과 비교하여 처리군에서의 보다 양호한 주기 조절; 고내성; 높은 피임 신뢰도; 및 에스트로겐이 없는 경구 피임.

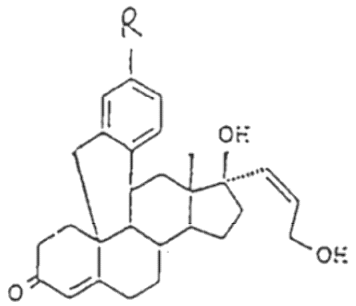
본 발명의 일반적으로 또는 구체적으로 기술된 반응 물질 및(또는) 조작 조건을 상기 실시예에서 사용된 것으로 대체함으로써 유사하게 성공적으로 상기 실시예를 반복할 수 있다.

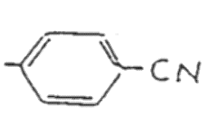
상기 기재로부터, 당업계의 숙련된 자는 본 발명의 기술적 정신 및 범주로부터 벗어남이 없이 본 발명의 필수적인 특징을 용이하게 재현할 수 있으며 다양한 용도 및 조건에 이를 응용하기 위하여 본 발명을 다양하게 변화 또는 변경시킬 수 있다.

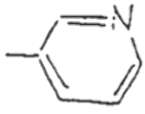
(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식의 11β,19-[4-(시아노페닐)-o-페닐렌] 또는 11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온.







상기 식중, R은 또는 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 11β,19-[4-(시아노페닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온인 화합물.

청구항 4

배란 억제량 미만이며 낙태 유도량 미만이고 자궁 내막선의 형성 및 상피 성장을 억제하고(하거나) 성공적인 착상에 필요한 자궁 내막선의 기능을 억제하기에 효과적인 투여량의 경쟁적 프로게스테론 길항제를 제약학상 허용가능한 담체와 혼합하여 함유하는, 자체(雌體)의 생리 주기 중 난포기 동안 및 또한 임의로 황체기에 투여하기 위한 자체(雌體)의 피임용 제약 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 생리 주기의 난포기 동안에만 투여하는 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 6

제4항에 있어서, 생리 주기의 난포기 및 황체기 모두 동안에 투여하는 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 생리 주기의 매주 동안 1주일에 약 1회 경구 투여하는 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 8

제4항에 있어서, 경쟁적 프로게스테론 길항제가 11β-[(4-N,N-디메틸아미노)-페닐]-17β-히드록시-17α-프로피닐-4,9(10)-에스트라디엔-3-온(RU-38486), 11β-[(4-N,N-디메틸아미노)-페닐]-17β-히드록시-18-메틸-17α-프로피닐-4,9(10)-에스트라디엔-3-온, 11β-[(4-N,N-디메틸아미노)-페닐]-17aβ-히드록시-17aα-프로피닐-D-호모-4,9(10),16-에스트라트리엔-3-온, 11β-p-메톡시페닐-17β-히드록시-17α-에티닐-4,9(10)-에스트라디엔-3-온, 또는 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(프로프-1-이닐)-4,9(10)-에스트라디엔-3-온인 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 9

제4항에 있어서, 경쟁적 프로게스테론 길항제가 11β-(4-디메틸아미노페닐)-17α-히드록시-17β-(3-히드록시프로필)-13α-메틸-4,9-고나디엔-3-온, 또는 11β-(4-아세틸페닐)-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1-에닐)-4,9(10)-에스트라디엔-3-온인 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 10

제4항에 있어서, 경쟁적 프로게스테론 길항제가 11β,19-[4-(시아노페닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온, 또는 11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1-(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온인 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 11

제4항에 있어서, 프로게스테론 길항제가 독립된 투여 단위로, 제1생리 주기의 배란일 전 어느 한 날에 시작하여 매 4일 내지 매 10일마다 투여하여 그 동안에 투여가 이루어지는 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 12

제4항에 있어서, 프로게스테론을 경구 투여하는 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 13

제4항에 있어서, 자체(雌體)가 인체인 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 14

제4항에 있어서, 자체(雌體)가 인체이고 프로게스테론 길항제가 피임하고자 하는 각 생리 주기의 주마다 경구 투여되는 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 15

제14항에 있어서, 경쟁적 프로게스테론 길항제가 11β,19-[4-(시아노페닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온, 또는 11β,19-[4-(3-피리디닐)-o-페닐렌]-17β-히드록시-17α-(3-히드록시프로프-1(Z)-에닐)-4-안드로스텐-3-온인 것을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 16

제4항에 있어서, 자체(雌體)가 인체이고 매 투여시의 투여량이 0.25 내지 50mg임을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 17

제11항에 있어서, 자체(雌體)가 인체이고 매 투여시의 투여량이 0.25 내지 50mg임을 특징으로 하는 제약 제제.

청구항 18

제14항에 있어서, 매 투여시의 투여량이 0.25 내지 50mg임을 특징으로 하는 제약 제제.

도면

도면1

