



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 36 723 T2** 2008.07.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 229 906 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 36 723.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/23770**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 957 914.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/015679**

(86) PCT-Anmeldetag: **31.08.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **08.03.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.08.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **10.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.07.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/00** (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

386141 **31.08.1999** **US**

(73) Patentinhaber:

**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, 13353
Berlin, DE**

(74) Vertreter:

**Anwaltskanzlei Gulde Hengelhaupt Ziebig &
Schneider, 10179 Berlin**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**CHWALISZ, Kristof, D-13505 Berlin, DE; ELGER,
Walter, D-14195 Berlin, DE; SCHUBERT, Gerd,
D-07743 Jena, DE**

(54) Bezeichnung: **MESOPROGESTINE ZUR BEHANDLUNG UND VORBEUGUNG VON HORMONABHÄNGIGEN
GUTARTIGEN GYNEKOLOGISCHEN STÖRUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Behandlung und Prävention von größeren gutartigen hormonabhängigen gynäkologischen Störungen, darunter proliferative Zustände wie z. B. Endometriose, uterine Fibroide und postoperative peritoneale Adhäsionen, sowie Menstrualsyndrome, dysfunktionelle Blutungen (Metrorrhagie, Menorrhagie) und Dysmenorrhoe.

[0002] Die klassische Behandlung dieser Störungen erfolgt mit mittel- oder hochdosierten Progestinen. Diese Behandlung, deren Wirksamkeit bisweilen Schwankungen unterliegt, ist jedoch mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden, darunter Veränderungen des Stoffwechsels (Zunahme der LDL- und Abnahme der HDL-Konzentration), Auswirkungen auf die Gemütslage und Durchbruchblutung.

[0003] In neuerer Zeit wurden kompetitive Progesteronrezeptor-Antagonisten (Antiprogestine), darunter Onapriston, RU 486 (Mifepriston), als neuer Ansatz für die Behandlung von Endometriose und Dysmenorrhoe (EP 0 266 303 B1), uterinen Fibroiden [Yen SSC (1993) Use of antiprogestins in the management of endometriosis and leiomyomata. In Donaldson, M: s., Dorflinger (Hrsg.). Clinical application of Mifepristone (RU 486) and other antiprogestins. National Academy Press, Washington, DC, S. 189–209; Kettel L. M., Murphy A. A., Morales A. J. et al. (1996) Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU 486). Fertil Steril 65: 23–28] und Gebärmutterblutungsstörungen (WO 96/23503) vorgeschlagen.

[0004] Ein möglicher Nachteil von Antiprogestinen besteht darin, dass ihr Missbrauch zu Abtreibungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Endometriose

[0005] Endometriose ist eine chronische Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch ektopisches Wachstum des Endometriums, d. h., außerhalb der Uterushöhle. Die genaue Gesamthäufigkeit von Endometriose ist trotz der Bemühungen, die Häufigkeit ihres Auftretens zu beziffern und die Ereignisraten in bestimmten klinischen Situationen festzulegen, nicht bekannt (6, 8, 9, 11). Die Zahlen liegen im Bereich von 5% bis 55%. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch histologisch gutartige Proliferation und Funktion der Endometrialdrüsen und des Stromas außerhalb ihrer physiologischen Lokalisation.

[0006] Endometriose tritt am häufigsten im Ovarium auf (50–60%). Andere häufig betroffene Bereiche sind: Ligamentum sacrouterinum, Excavatio rectouterina, das uterovesikale Peritoneum, das retrovaginale Septum und die uterinen Ligamente. Endometriotische Läsionen finden sich auch an den Organen, darunter Colon sigmoideum, Appendix, Rektum, Blase und so weiter.

[0007] Endometriose muss als Erkrankung mit veränderlichem Schweregrad angesehen werden, die häufig in Verbindung mit Unfruchtbarkeit und einer erheblichen Dysfunktion mit Beckenschmerzen auftritt. Zu den klinischen Symptomen der Endometriose zählen Dysmenorrhoe, Dyspareunie, chronische Beckenschmerzen, Dysurie, verschiedene urogenitale Symptome nach Harnröhrenverstopfung und/oder Blasenbefall, schmerzhafte Defäkation, rektaler Druck, Defäkationsdrang und Darmverstopfung, Blutungsanomalien, darunter Menorrhagie oder Metrorrhagie, primäre oder sekundäre Unfruchtbarkeit, rezidivierender spontaner Abort.

[0008] Die klinischen Hauptsymptome sind primäre oder erworbene Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Beckenschmerzen, insbesondere in der Zeit des Eisprungs.

[0009] Grundlegende Ziele einer medizinischen Therapie der Endometriose sind es, eine Atrophie der endometriotischen Läsionen zu erzeugen und eine azyklische Hormonumgebung herbeizuführen, wobei man GnRH-Agonisten/Antagonisten oder eine kontinuierliche Progestin-Behandlung anwendet. Im Allgemeinen wird durch diese Behandlungen eine hypoestrogene Umgebung erzeugt, die zu einer Besserung der Krankheit führt.

[0010] Die am häufigsten verwendeten Progestine zur medizinischen Therapie von Endometriose sind Danazol und Gestrinon. Danazol ist ein Isoxazol-Derivat von 17-Ethinyltestosteron mit ausgeprägter androgener Teilaktivität. Gestrinon ist ein Derivat von 19-Nortestosteron mit wirkungsvollen gestagenen und androgenen Eigenschaften. Es weist einige Vorteile gegenüber Danazol auf, so z. B. weniger häufige Verabreichung, besserer kontrazeptiver Schutz und geringerer Einfluss auf den Lipidmetabolismus. Von Danazol, dem meistverwendeten Progestin, wird allgemein angenommen, dass es durch Suppression der zyklischen Gonadotropin-Sekretion wirkt, doch mehren sich Hinweise, dass diese Verbindung mehrere Wirkungsmechanismen auf-

weist, darunter die direkte Hemmung von ektopischem endometrialen Gewebe. Die Behandlung mit Danazol ist mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbunden. Von den mit Danazol behandelten Frauen haben mit Sicherheit 85% Nebenwirkungen (67, 68) wie z. B.: androgene und anabole Veränderungen (Akne und fettige Haut, tiefer werdende Stimme, Gewichtszunahme), erhöhte LDL- und erniedrigte HDL-Konzentration, weitere Nebenwirkungen wie Ödeme, Bluthochdruck aufgrund der Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Teilaktivität von Danazol und Zwischenblutungen.

[0011] Eine hypophysäre Suppression kann mit GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten erreicht werden. Gegenwärtig werden verschiedene GnRH-Agonisten zur Behandlung von Endometriose eingesetzt. Dieses therapeutische Regime führt zu einer hochgradig hypoestrogenen azyklischen Umgebung ohne, Steroid-Nebenwirkungen herbeizuführen. GnRH-Analoga sind wirksam bei der Behandlung von Endometriose. Die subjektiven und objektiven Wirkungen dieser Behandlung sind vergleichbar mit denen von Danazol oder sogar besser als diese (72–77). Die hauptsächlichen Nebenwirkungen sind die Anzeichen und Symptome aufgrund des Estrogen-Mangels (Hitzewallungen, psychische Veränderungen, Kopfschmerzen, Müdigkeit etc.). Außerdem kann die Therapie mit GnRH-Analoga zu Osteoporose führen (76, 77). Die Möglichkeit eines beschleunigten Knochenverlusts während der durch GnRH-Analoga herbeigeführten Ovarialsuppression ist die Hauptsorge bei einer ansonsten wirksamen Therapie für Endometriose.

[0012] Mittlerweile werden verschiedene Rückführungsregimes in Betracht gezogen, um die Estrogen-Suppression während der GnRH-Behandlung mit Hilfe eines selektiven Estrogenrezeptor-Modulators (SERM) wie Raloxifen (SAG: WO 97/27863; Eli Lilly) zu substituieren.

Menorrhagie

[0013] Menorrhagie ist definiert als Menstrualblutung mit > 80 ml pro Periode, ein Syndrom unbekanntes Ursprungs, und ist eines der häufigsten Probleme in der Gynäkologie. An 60% der Frauen, die laut Beurteilung eine Menorrhagie aufweisen, wird innerhalb von fünf Jahren eine Hysterektomie vorgenommen. Die derzeitige medizinische Behandlung ist nach wie vor unbefriedigend. Das in Europa für eine akute Behandlung während der Menstruation am häufigsten verschriebene Arzneimittel ist Norethisteron (~ 40%), gefolgt von dem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAID) Mefenaminsäure (30%) und dem antifibrinolytischen Arzneimittel Tranexamsäure (5%) (Intercontinental Medical Statistics 1994). Die letzte Verbindung scheint bei Frauen mit Ovulationsmenorrhagie nach akuter Verabreichung während der Blutung am wirksamsten zu sein (Verringerung des Blutverlusts um 45%). In neuerer Zeit wurde das intrauterine Levonorgestrel-System (Mirena) zur Prävention von Menorrhagie eingeführt. In einer neueren Studie wurde gezeigt, dass sowohl das intrauterine Levonorgestrel-System (Mirena) als auch das orale Norethisteron, verabreicht drei Zyklen lang in einer Dosis von 5 mg dreimal täglich von Tag 5 bis 26 des Zyklus, eine wirksame Behandlung (Prävention) von Menorrhagie insofern erbrachten, als ein Rückgang auf innerhalb normale Grenzen erfolgte. Allerdings waren beide Behandlungsregimes in hohem Maße mit Zwischenblutungen verbunden (50% der mit Mirena behandelten Frauen und 36%, die Norethisteron erhielten) (Irvine et al., 1998).

Dysmenorrhoe

[0014] Dysmenorrhoe wird durch schmerzhafte Uteruskontraktionen verursacht. Frauen mit Dysmenorrhoe haben einen höheren intrauterinen Ruhe- und Maximaldruck im Vergleich zu normalen Kontrollen. Der genaue Schmerzmechanismus bei Dysmenorrhoe ist noch immer unklar. Dysmenorrhoe wird sehr wahrscheinlich durch vermehrte Uteruskontraktionen und erhöhten Grundtonus sowie eine Vasokonstriktion der Spiralarterien während der Menstruation verursacht (Pickels et al., 1965; Csapo et al., 1977). Die Prävention sowohl der Uteruskontraktionen als auch der Vasokonstriktion der Gebärmuttergefäße sollte daher eine Linderung der perimenstrualen Schmerzen erbringen. Dysmenorrhoe kann als primäre oder sekundäre Dysmenorrhoe klassifiziert werden (Dawood 1985; 1990). Bei der primären Dysmenorrhoe kommt es zu schmerzhaften Menstruationskrämpfen, doch keiner sichtbaren Pathologie des Beckens, die diese erklären könnten. Bei der sekundären Dysmenorrhoe besteht jedoch eine sichtbare Pathologie des Beckens (z. B. Endometriose), die die schmerzhaften Menstruationskrämpfe verursacht.

[0015] Die primäre Dysmenorrhoe ist eine der häufigsten gynäkologischen Beschwerden und betrifft mit Sicherheit 50% der Frauen nach der Pubertät (Dawood 1985; 1990). Aufgrund der Verfügbarkeit von oralen Kontrazeptiva und NSAIDs, die beide primäre Dysmenorrhoe wirksam lindern, kann die manifeste Prävalenzrate tatsächlich etwas geringer sein. Zehn Prozent der Frauen mit primärer Dysmenorrhoe haben starke Schmerzen, so dass sie jeden Monat 1 bis 3 Tage lang kaum zu etwas fähig sind, eine Situation, die zu erheblicher Arbeitsversäumnis (Svennerud, 1959) und damit zu wirtschaftlichen Verlusten führt (Dawood 1985). Dysme-

norrhoe stellt daher ein erhebliches medizinisches und wirtschaftliches Problem dar, und eine bessere (einfachere, sicherere) Behandlung kann die Krankheitsbelastung für die Frauen und die Gesellschaft verringern.

[0016] Die primäre Dysmenorrhoe scheint eine einzelne eigenständige Krankheit zu sein, während die sekundäre Dysmenorrhoe durch eine Vielzahl von Störungen verursacht werden kann, darunter Endometriose und uterine Fibroide. Im Allgemeinen erfolgt die Behandlung der primären Dysmenorrhoe durch Medikation, während bei der sekundären Dysmenorrhoe normalerweise eine chirurgische Therapie für die zugrundeliegende Pathologie erforderlich ist (Ausnahmen: sekundäre Dysmenorrhoe, die durch das Vorhandensein von IUDs und Endometriose verursacht wird). Die primäre Dysmenorrhoe ist am meisten verbreitet unter jungen Frauen in ihren Teenagerjahren oder frühen Zwanzigern und geht dann ab einem Alter von 30 wieder zurück (Widholm, 1979). Primäre Dysmenorrhoe kann auf der Grundlage einer Anamnese und der klinischen Merkmale, einer ärztlichen Untersuchung und transvaginalen Ultraschallabtastung diagnostiziert werden, um uterine Anomalien auszuschließen (Dawood, 1990).

[0017] Kombinierte OCs und NSAIDs werden weitläufig zur Prävention oder Behandlung von perimenstrualen Schmerzen eingesetzt. Beide Medikamente sind bei etwa 80–90% der Frauen mit primärer Dysmenorrhoe wirksam (Dawood, 1990). Allerdings sind 10–20% der Frauen mit schwerer primärer Dysmenorrhoe gegen jedwede Behandlung resistent. In Deutschland ist Ibuprofen (Urem®, Gynofug®) das populärste NSAID bei Dysmenorrhoe. Nicht alle Frauen/Mädchen mit primärer Dysmenorrhoe wollen jedoch OCs nehmen oder können eine Behandlung mit NSAIDs vertragen. Dies ist insbesondere der Fall bei Mädchen zwischen 13 und 16. Bei einer alternativen medizinischen Therapie werden tokolytische Arzneimittel wie z. B. Calciumkanal-Blocker (Sandah et al., 1979) oder Betamimetika eingesetzt (Dawood, 1990). Diese wirken durch Suppression der Uteruskontraktionen, haben sich jedoch in größerem Umfang für Patienten, Gynäkologen und Allgemeinmediziner nicht als annehmbar erwiesen. Das gleiche gilt für das Progesteron freisetzende IUS. Die transkutane elektrische Nervenstimulierung (TENS) erwies sich bei Frauen mit schwerer Dysmenorrhoe nur zu 30% als wirksam (Lundberg et al., 1985).

[0018] In hohem Maße erwünscht sind daher besser verträgliche und/oder akzeptierte Strategien für die Behandlung der vorstehend genannten Zustände.

[0019] Diese Erfindung offenbart die Verwendung von Mesoprogestinen, einer neuen Klasse von Progesteronrezeptor-Modulatoren (PRMs), für die Behandlung und Prävention von gutartigen hormonabhängigen gynäkologischen Störungen.

[0020] Ein Aspekt der Erfindung ist die Verwendung von Mesoprogestinen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus J867, J956 und J912, zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der gynäkologischen Störungen Endometriose, uterine Fibroide, dysfunktionelle Blutung (Metrorrhagie, Menorrhagie) und Dysmenorrhoe.

[0021] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung dieser Mesoprogestine zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung der gynäkologischen Störungen dysfunktionelle uterine Blutung (Metrorrhagie, Menorrhagie) und Dysmenorrhoe.

[0022] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Behandlung und Prävention der oben genannten Störungen bei einem Individuum weiblichen Geschlechts, vorzugsweise einem Menschen weiblichen Geschlechts, bei dem die Behandlung oder Prävention einer oder mehrerer dieser Störungen mit einer wirksamen Menge dieser Mesoprogestine erforderlich ist.

[0023] Die tägliche Dosis beträgt 5,0 bis 50 mg Mesoprogestin und besonders bevorzugt 10 bis 25 mg.

[0024] Die Verbindungen J867, J912 und J956 [J867 [4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-(1E)-oxim] und J912 [4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-(1E)-oxim] (beide DE 43 32 283) und J956 [4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-(1E)-[O-(ethylamino)carbonyl]oxim] (DE 43 32 284) werden zur Behandlung und Prävention der vorstehend genannten Zustände sowie als Mesoprogestin-Komponente in den pharmazeutische Zusammensetzungen verwendet.

[0025] J867 ist in DE 43 32 283 sowie in den entsprechenden Patentanmeldungen als Verbindung mit stark antiprogestagener und im Vergleich zu RU 486 deutlich verminderter Antigluocorticoid-Aktivität beschrieben. Überdies ist erwähnt, dass diese Verbindungen (indirekte) antiestrogene Eigenschaften aufweisen, die sich in

geringeren Gebärmuttergewichten bei zyklischen Meerschweinchen widerspiegeln.

[0026] Mit diesen Wirkungen sollte es möglich sein, einen besonders günstigen Einfluss auf pathologisch verändertes Gewebe auszuüben, in dem Estrogene Wachstum stimulieren (endometriotische Herde, Myome etc.), doch sei damit nicht ausdrücklich gesagt, dass gerade die beschriebenen Verbindungen bei diesen Indikationen geeignet sein sollen. In den erwähnten Anmeldungen findet sich auch nichts über irgendeine wirksame Dosis, die zur Behandlung der erwähnten Zustände anzuwenden wäre.

[0027] Eine progestagene Wirkung der offenbarten Verbindungen ist in diesen Anmeldungen überhaupt nicht erwähnt.

[0028] Erfindungsgemäß sind Mesoprogesterine als Verbindungen definiert, die in vivo sowohl agonistische als auch antagonistische Wirkung am Progesteron-Rezeptor (PR) besitzen. Wie Progesterine und Antiprogestiner zeigen Mesoprogesterine hohe Bindungsaffinität zum PR. Im Vergleich zu Progesterinen oder auch Antiprogestinen zeigen die Mesoprogesterine jedoch unterschiedliche pharmakodynamische Eigenschaften. Das Vorhandensein einer agonistischen Progesteron-Aktivität bei den Mesoprogesterinen, gemessen in vivo mit Hilfe von üblicherweise angewandten biologischen Tests, stellt die wichtigste Eigenschaft dieser neuen Klasse von PRMs dar. Diese Aktivität bleibt jedoch unter der von Progesteron im Plateau der Dosis-Wirkungs-Kurve. Mesoprogesterine sind nicht imstande, die Trächtigkeit in ovariectomisierten trächtigen Nagetieren wie etwa Mäusen und Ratten aufrechtzuerhalten.

[0029] Im klassischen Bioassay, dem McPhail-Test, mit dem die progestagene und antiprogestagene Wirkung bei Kaninchen bewertet wird (Selye H., Textbook of Endocrinology, 1947, S. 345–346), ergibt Progesteron (definitionsgemäß) eine maximale McPhail-Bewertungszahl von 4. Die Behandlung mit einem Mesoprogesterin in Abwesenheit von Progesteron führt jedoch zu einer McPhail-Bewertungszahl, die höher ist als diejenige unter irgendeiner Dosis von RU 486, d. h., über 0,5 bis 1,0, vorzugsweise 2,0 bis 3,0, aber zu einer deutlich niedrigeren Bewertungszahl als 4 am Plateau der Dosis-Wirkungs-Kurve bei den klinisch relevanten Dosen für die beanspruchten Indikationen (d. h., 0,01 mg bis 30 mg/Kaninchen).

[0030] Die Fähigkeit von Mesoprogesterinen, die Progesteron-Funktion zu antagonisieren, wird ebenfalls im McPhail-Test geprüft, wobei eine Progesteron-Dosis verwendet wird, die eine McPhail-Bewertungszahl im Bereich zwischen 3 und 4 ergibt. Ein Mesoprogesterin hemmt die Wirkung von Progesteron in signifikantem Ausmaß, doch ist die maximale Hemmung geringer als diejenige, die mit RU 486 oder anderen reinen Antiprogestinen (z. B. Onapriston) hervorgerufen werden kann.

[0031] Die Mesoprogesterine stabilisieren daher die Funktion der PR in einem dazwischenliegenden Aktivitätsgrad, womit sich die logische Grundlage für die neuartigen Anwendungen in der gynäkologischen Therapie ergibt. Entsprechende funktionale Zustände können mit Progesterinen oder Antiprogestinen nicht erzielt werden.

[0032] Pharmakologische Ergebnisse, die den Nutzen der Mesoprogesterine bei den beanspruchten Indikationen demonstrieren

[0033] Die PR-antagonistischen und -agonistischen Eigenschaften von Mesoprogesterinen wurden an Estrogen-vorbehandelten Kaninchen im McPhail-Test nach Selye bewertet (Textbook of Endocrinology, 1947, S. 345–346).

A) Bewertung der PR-agonistischen Eigenschaften von Mesoprogesterinen an Kaninchen ([Fig. 1A](#))

[0034] Die progestagene Aktivität von J867, J956, J1042 und RU 486 (Dosisbereich: 0,003 bis 100 mg/Kaninchen) wurde an Estradiol-vorbehandelten jungen Kaninchen nach 4 Tagen subkutaner (s. c.) Behandlung in Abwesenheit von Progesteron bewertet. Die progestagene Wirkung der Mesoprogesterine wurde bei Dosen gleich oder höher als 0,03 mg/Kaninchen beobachtet. Progesteron induzierte eine endometriale Veränderung bei Dosen gleich oder höher als 0,1 mg und erreichte eine maximale Wirkung bei 1 mg/Kaninchen (etwa McPhail-Bewertungszahl 4). Keines der getesteten Mesoprogesterine (J1042, J867, J956) erreichte die maximale Wirkung von Progesteron. Bei diesem Test zeigte J956 eine biphasische Reaktion mit einer maximalen Wirkung einer McPhail-Bewertungszahl von 1,5 bei 0,3 bis 1 mg/Kaninchen.

B) Bewertung der PR-antagonistischen Eigenschaften von Mesoprogesterinen an Kaninchen ([Fig. 1B](#))

[0035] In ähnlicher Weise wurde die antiprogestagene Aktivität von J867, J956, J1042 und RU 486 (Dosisbe-

reich: 0,001 bis 100 mg/Kaninchen) in Estradiol-vorbehandelten jungen Kaninchen nach 4 Tagen subkutaner (s. c.) Behandlung in Gegenwart von Progesteron (1 mg/Kaninchen s. c.) bewertet. Die erste antiprogestagene Wirkung der Mesoprogestine und RU 486 wurde mit einer Dosis von 0,3 bis 1 mg/Kaninchen beobachtet (McPhail-Index 0 = keine Veränderung; 4 = vollständige Veränderung). Die antiprogestagene Aktivität der Mesoprogestine bei höheren, klinisch relevanten Dosen (d. h., 3 bis 30 mg/Kaninchen) war geringer als die von RU 486.

[0036] Im Meerschweinchen-Modell, das eine gute Vorhersage der Wirkungen am Menschen im Hinblick auf die abortive Wirkung erlaubt (Elger W, Beier S, Chwalisz K, Fähnrich M, Hasan SH, Henderson D, Neef G, Rohde R (1986): Studies on the mechanism of action of progesterone antagonists. *J Steroid Biochem* 25: 835–845), führten die Mesoprogestine J867, J912, J956, J1042 bis zu 100 mg/kg/Tag zu einer maximalen Abortrate von 20%.

[0037] Das Vorhandensein einer agonistischen Aktivität am Progesteron-Rezeptor ist nutzbringend im Hinblick auf endometrialen Schutz, d. h., eine Prävention endometrialer Hyperplasie aufgrund von ungehinderter Estrogen-Wirkung auf das Endometrium. Anzeichen endometrialer Hyperstimulation nach längerer Behandlung von Endometriose mit RU 486 wurden bereits früher beschrieben (Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, et al. (1995), *Endometrial effects of long-term, low-dose administration of RU 486*, *Fertil. Steril.* 63: 761–766).

C) Bewertung abortiver Wirkungen

Physiologischer Hintergrund:

[0038] Das Meerschweinchen wird als relevantes Modell der menschlichen Gestation und Geburt erachtet (Elger W, Fähnrich M, Beier S, Quing SS, Chwalisz K (1987). *Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs*. *Am J Obstet Gynecol* 157: 1065–1074; Eiger W, Neef G, Beier S, Fähnrich M, Gründel M, Heermann J, Malmendier A, Laurent D, Puri CP, Singh MM, Hasan SH, Becker H (1992). *Evaluation of antifertility activities of antigestagens in animal model*. In: Pur CP und Van Look PFA (Hrsg.), *Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction*. Wiley Eastern Limited, New Delhi, S. 303–328; Eiger W, Faehnrich M, Beier S, Qing SS, Chwalisz K (1986). *Mechanism of action of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs*. *Contraception* 6: 47–62; Eiger W, Chwalisz K, Faehnrich M, Hasan SH, Laurent D, Beier S, Ottow E, Neef G, Garfield RE (1990). *Studies on labor-conditioning and labor-inducing effects of antiprogestones in animal model*. In: Garfield RE (Hrsg.), *Norwell*, S. 153–175). Der Abortmechanismus von Antiprogestinen bei dieser Spezies ist die Einleitung des Geburtsvorgangs und schließlich die Austreibung der Frucht. Abortive Wirkungen bei der Ratte während der noch frühen Trächtigkeit spiegeln eher hemmende Wirkungen auf die Nidation als Einleitung von Uteruskontraktionen wider. Studien am Rattenmodell führten zu einer "Überschätzung" des Potentials von Antiprogestinen für den Schwangerschaftsabbruch am Menschen. Umgekehrt gab es im Meerschweinchen-Modell – ungeachtet der Antiprogestin-Dosen – hohe Raten andauernder Trächtigkeit, ähnlich der Situation beim Menschen (Elger et al., *Current Concepts in Fertility Regulation and Reproduction*, loc. cit.). Weiterhin besteht sowohl beim Menschen als auch bei Meerschweinchen ein starker Synergismus zwischen Antiprogestinen und Prostaglandinen im Hinblick auf die Einleitung des Geburtsvorgangs (siehe die vorstehend zitierten Artikel sowie Elger W, Beier S (1983). *Prostaglandine und Antigestagene für den Schwangerschaftsabbruch (Prostaglandins and antigestagens for pregnancy termination)*. *DE 333745012*; Van Look P, Bygdeman M (1989). *Antiprogestational steroids: a new dimension in human fertility regulation*. *Oxford Reviews of Reproductive Medicine* 11: 2–60).

Bewertung der den Geburtsvorgang einleitenden Aktivität: [Fig. 2](#).

[0039] Trächtige Meerschweinchen wurden an den Tagen 43 und 44 der Trächtigkeit behandelt und bis zum Tag 50 der Gestation beobachtet. Wegen der Wirkungen der verschiedenen Behandlungen siehe Tabelle 1 und [Fig. 2](#). Typisch für dieses Modell ist, dass die Austreibungen mit einer Verzögerung von mehreren Tagen nach der Behandlung erfolgen. Man sieht, dass Mesoprogestine eine erheblich geringere abortive Wirkung im Vergleich zu RU 486 aufweisen. Die folgende Rangfolge der abortiven Wirkung wurde gefunden: RU 486 > J956 > J867, J912 > J1042. Die Unterschiede bezüglich der abortiven Wirkung scheinen qualitativ zu sein. Es ist nicht möglich, die geringe abortive Wirkung eines Mesoprogestins durch Anwendung einer höheren Dosis zu beheben.

Tabelle 1:

Studien zur relativen Bindungsaktivität (RBA) und ED₅₀ der abortiven Wirkung an trächtigen Ratten und Meerschweinchen.

Verbindung	RBA (%)#		Abortive Wirkung ED ₅₀ (mg/Tier/Tag, s. c.)	
	PR ¹	GR ²	Ratte ³	Meerschweinchen ⁴
RU 486	506	685	0,98*	3,8
Onapriston	22	39	1,71*	~ 3
J867	302	78	0,65*	> 100
J956	345	154	0,64*	20
J912	162	16	0,36	> 100
J1042	164	42	> 10	>> 100

Nach Kaufmann

¹ Progesteron = 100%

² Dexamethason = 100%

³ Behandlungstage 5–7 der Trächtigkeit, Autopsietag 9

⁴ Behandlungstage 43–44 der Trächtigkeit, Autopsietag 50

* SAS, Probit-Verfahren

Applikationsformen der Mesoprogestine für die Zwecke dieser Erfindung:

- [0040]** • Eine tägliche Dosis von 5 bis 50 mg
- [0041]** • Intramuskulär 0,1 mg bis 50 mg/Tag
- [0042]** • Intrauterin (IUS), intravaginal (Gel, Schwamm)

Galenische Formulierung:

[0043] Galenische Formulierungen können in der üblichen Weise bereitgestellt werden, zum Beispiel wie in den zugrundeliegenden Patentanmeldungen für die Verbindungen J867, J912, J956 (DE 43 32 283 und DE 43 32 284) beschrieben. Wie bekannt, können die Applikationen auch für die transdermale (Gel, Pflaster) oder intravaginale Verabreichung (Gel, Suppositorium) bereitgestellt werden.

Die für die verschiedenen Indikationen verwendeten Applikationsregimes:

Behandlung dysfunktioneller uteriner Blutung:

- vom Einsetzen der Blutung bis zum Nachlassen der Blutung

Prävention dysfunktioneller uteriner Blutung:

- Tag 1 bis zum Ende des dritten Monats täglich (Dauer: 28 bis 60 Tage)

Behandlung von Dysmenorrhoe:

- Tag 1 bis zum Nachlassen der Symptome

Prävention von Dysmenorrhoe:

- 3 Tage bis zu 28 Tage vor Beginn der Menstruation

Beispiele

1. Akute Behandlung dysfunktioneller Blutung mit einem Mesoprogesterin

[0044] Frauen, die eine Menorrhagie oder eine andere Form einer dysfunktionellen Blutung aufweisen, werden 1 bis 10 Tage lang mit 5 bis 100 mg J867 bis zum Ende der Behandlung behandelt.

2. Prävention dysfunktioneller Blutung mit einem Mesoprogesterin

[0045] Frauen mit Menorrhagie oder einer anderen Form einer dysfunktionellen Blutung werden – beginnend am ersten Tag der Blutung – 21 bis 60 Tage lang mit 0,5 bis 25 mg J867 behandelt.

3. Behandlung von Endometriose

[0046] Frauen mit Endometriose werden 3 bis 6 Monate lang mit 5 bis 50 mg J867 behandelt. Während der Behandlung wird ein Rückgang der Beckenschmerzen beobachtet.

4. Aufeinanderfolgende Behandlung von Endometriose mit einem LHRH-Agonisten und J867 (Vergleichsbeispiel)

[0047] Frauen mit Endometriose werden 2 bis 3 Monate lang mit einem LHRH-Agonisten wie z. B. Lupron behandelt. Nach Beendigung der Therapie mit dem LHRH-Agonisten werden die Frauen die nächsten 3 bis 6 Monate mit J867 behandelt, um die durch die längere Behandlung mit dem LHRH-Agonisten induzierte Osteoporose zu vermeiden. Während der Behandlung mit 5 bis 50 mg J867 werden die therapeutischen Wirkungen des LHRH-Agonisten aufrechterhalten. Die Behandlung mit J867 ergibt keinen Estrogen-Mangel, da die Plasmaestradiol-Spiegel auf dem Niveau der folliculären Phase sind.

5. Behandlung uteriner Fibroide

[0048] Frauen mit uterinen Fibroiden werden 3 bis 6 Monate lang mit 5 bis 50 mg J867 behandelt. Während der Behandlung wird ein Rückgang der Beckenschmerzen beobachtet.

[0049] Die vorhergehenden Beispiele können mit ähnlichem Erfolg wiederholt werden durch Austauschen der gattungsmäßig oder im Einzelnen beschriebenen Mittel und/oder Arbeitsbedingungen dieser Erfindung durch die in den vorstehenden Beispielen verwendeten.

[0050] Aus der obigen Beschreibung kann der Fachmann die wesentlichen Merkmale dieser Erfindung ohne Weiteres feststellen.

Literatur

- Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK (1995) Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia. *Br. J Obstet Gynecol* 102: 401–406
- Bonnar J, Sheppard BI (1996) Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid and tranexamic acid. *BMJ* 313: 579–582
- Intercontinental Medical Statistics Ltd. London: IMS, 1994 Chwalisz K., Buhimschi I., Garfield R. E. (1996) Role of nitric oxide in obstetrics. *Prenat Neonat Med* 1: 292–329.
- Dawood MY (1984) Ibuprofen and dysmenorrhoea. *Am J Med* 77: 87
- Dawood MY (1985) Etiology and treatment of dysmenorrhoea. *Semin Reprod Endocrinol* 3: 283
- Dawood MY (1990) Dysmenorrhoea *Clin Obstet Gynaecol* 33: 168
- Dawood MY (1985) Overall approach to managing dysmenorrhoea. In Dawood MY, McGuire JL, Demers LM, Hrsg., *Premenstrual syndrome and dysmenorrhoea*. Baltimore: Urban Schwarzenberg, S. 177
- Lundberg T, Bondesson L, Lundstrom V (1985) Relief of primary dysmenorrhoea by transcutaneous electrical nerves stimulation. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 64: 491
- Pittrof R, Lees C, Thompson C, Martin JF, Campbell S (1996) Glyceryl trinitrate patches reduce pain in women with severe dysmenorrhoea. *Brit Med J* 312: 884
6. Williams, T, Pratt, JH: Endometriosis in 1000 consecutive celiotomies: medicine and management. *Am J Obstet Gynecol* 129: 245 (1977)
8. Redwine DB: The distribution of endometriosis in the pelvis by age groups and fertility. *Fertil Steril* 47: 173 (1987)

9. Houston DE: Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 6: 167 (1984)
11. Chartman, DL, MD: Modern diagnosis of endometriosis state of the art. *J Reproduct Med* 33, 11: 861 (1988)
67. Dmowski, WP: Endocrine properties and clinical application of danazol. *Fertil Steril* 31: 237 (1979)
68. Buttram, VC, Reiter, RC, Ward, S: Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. *Fertil Steril* 43: 3 (1985)
72. Rose, GL, Dowsett, M, Mudge, JE, White, JO, Jeffcoate, SL: 266. The inhibitory effects of danazol, danazol metabolites, gestrinone and testosterone on the growth of human endometrial cells in vitro, ebenda
73. Schriock, E, Monroe, SE, Henzl, M, Jaffe, RB: Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin). *Fertil and Steril* 44: 5 (1985)
74. Lemay, A, Maheux, R, Huot, C, Blanchet J, Faure, N: Efficacy of intranasal or subcutaneous luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibition of ovarian function in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 158: 233 (1988)
75. Cortes-Prieto, J, Lledo, A, Avila, C, Cortes-Garcia, L, D'acunto, A, Luisi, M, Comaru-Schally, AM, Schally, AV: Long-acting agonists of LH-RH in the treatment of large ovarian endometriomas. *Int J Fertil* 32,4: 290 (1987)
76. Gudmundsson, JA, Ljunghall, S, Bergquist, C, Wide, L, Nillius, SJ: Increased bone turnover during gonadotropin-releasing hormone superagonist-induced ovulation inhibition. *J Clin Endocrinol Metabol* 65,1: 159 (1987)
77. Steingold, KA, Cedars, M, Lu, JKH, Randle, D, Judd, HL, Meldrum DR: Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 69,3: 49 (1987)

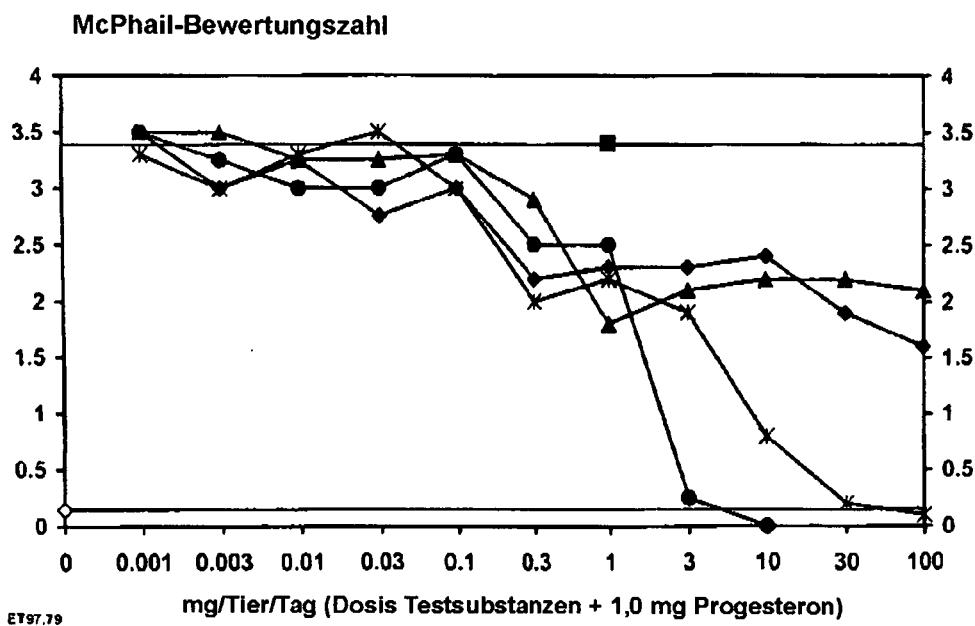
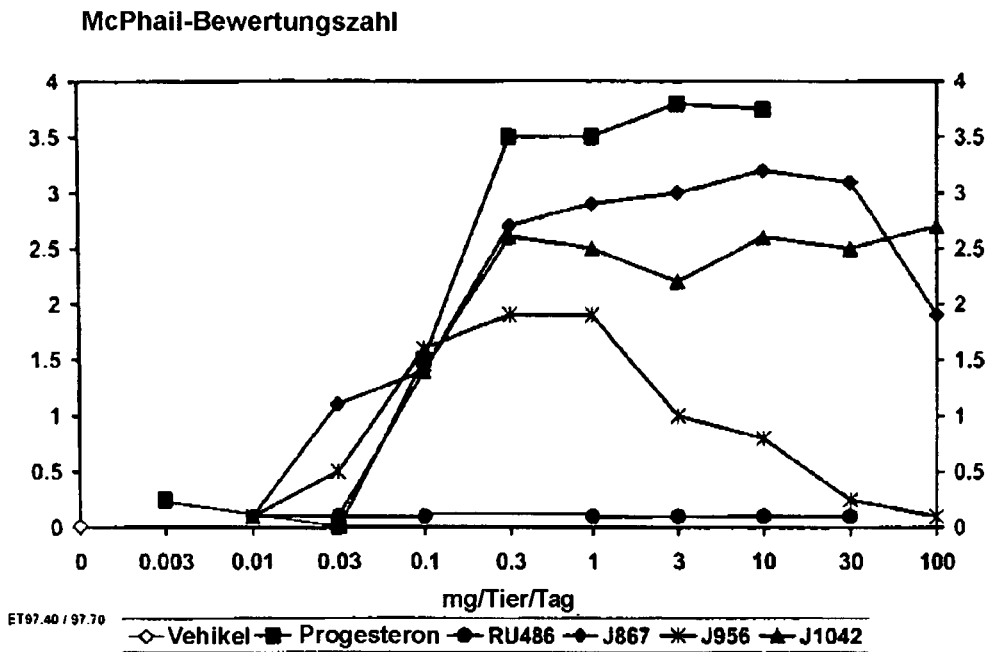
Patentansprüche

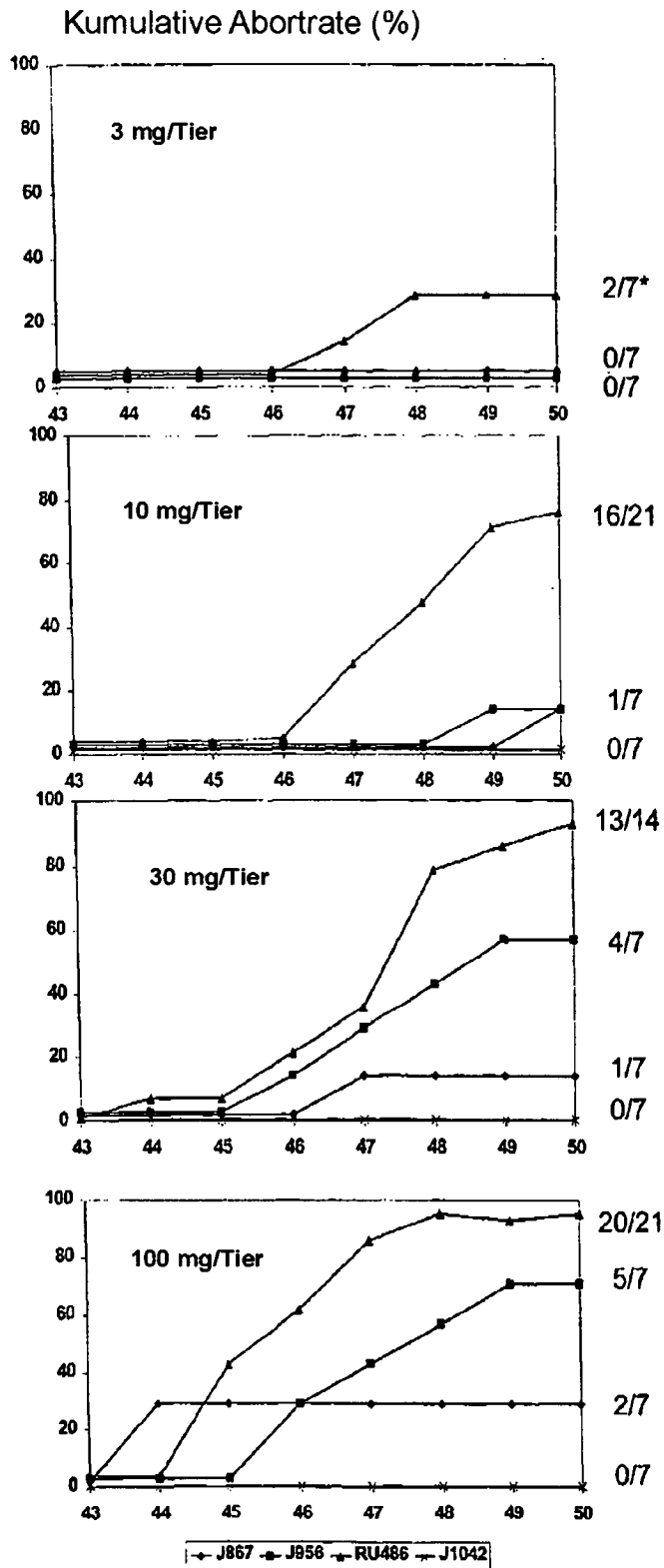
1. Verwendung einer wirksamen Menge eines Mesoprogestins, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus J867, J912 und J956 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Endometriose, uterinen Fibroiden, dysfunktioneller uteriner Blutung (Metrorrhagie, Menorrhagie) und Dysmenorrhoe, wobei die tägliche Dosis an Mesoprogestin 5,0 bis 50 mg beträgt.
2. Verwendung einer wirksamen Menge eines Mesoprogestins, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus J867, J912 und J956 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention von dysfunktioneller uteriner Blutung (Metrorrhagie, Menorrhagie) und Dysmenorrhoe, wobei die tägliche Dosis an Mesoprogestin 5,0 bis 50 mg beträgt.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die tägliche Dosis an Mesoprogestin 10 bis 25 mg beträgt.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Figuren 1A und 1B

Progesteron-ähnliche (oben, Fig. 1A) und Progesteron-antagonistische (unten, Fig. 1B) Wirkung von PR-Modulatoren im Uterus von Estrogen-vorbehandelten geschlechtsunreifen Kaninchen (McPhail-Test)





Figur 2: Kumulative Abortrate bis Tag 50 bei Behandlung an Meerschweinchen an Tag 43 und 44 der Trächtigkeit durch s.c. Injektion (###) = Abortrate