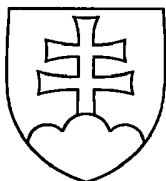


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

648-2000

- (22) Dátum podania: 04.11.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/965 083
(32) Dátum priority: 06.11.1997
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 07.11.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US98/23427, 04.11.1998

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 31/57
A 61K 31/565
A 61K 31/55
A 61K 31/495
A 61K 31/40
// (A 61K 31/57,
A 61K 31:55,
A 61K 31:495,
A 61K 31/40)

(71) Prihlasovateľ: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, Madison, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Gast Michael Jay, Phoenixville, PA, US;
Miller Christopher Paul, Wayne, PA, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie neuterotrófného antiestrogénu spolu s progestínom**

(57) Anotácia:
Použitie neuterotrófného antiestrogénu spolu s progestínom ako antikoncepčného prostriedku pre ženy v plodnom veku, ktorý zahŕňa podávanie antikoncepčne účinného množstva neuterotrófného antiestrogénu a progestínu počas 28 po sebe nasledujúcich dní v 28 dňovom menštruačnom cykle. Vynález sa týka aj antikoncepčnej súpravy na orálne podanie.

Použitie neuterotrófného anti-estrogénu spolu s progestínom

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia neuterotrófného anti-estrogénu (to znamená tkanivovo selektívneho estrogénu) a progestínu ako orálnych antikoncepčných prostriedkov.

Doterajší stav techniky

Prevažná väčšina orálnych antikoncepčných prípravkov obsahuje kombináciu progestínu a estrogénu, ktoré sa v 28 dňovom cykle súčasne podávajú 21 dní a nasledujúcich 7 dní je beztabletkový interval alebo sa 7 dní podáva placebo. Najdôležitejšie hľadiská úspešnosti pri podávaní orálneho antikoncepčného výrobku sú účinná antikoncepcia, správne ovládanie cyklu (neprítomnosť výlučkov a nepravidelnosti krvácania) a čo najmenšie vedľajšie účinky. Kombinácia orálnych antikoncepčných prípravkov mala tradične pôsobiť potláčaním gonadotropínov. Zdá sa, že progestínová zložka je primárne zodpovedná za antikoncepčný účinok inhibíciou ovulácie a za ďalšie vonkajšie účinky, ktoré zahŕňajú zmeny cervikálneho hlienu (ktorý zvyšuje ťažkosti prieniku spermy do maternice) a zmeny maternicovej sliznice (ktorá znižuje pravdepodobnosť implantácie). Estrogénová zložka intenzifikuje anovulačný účinok progestínu a je dôležitá tiež na zachovanie kontroly cyklu.

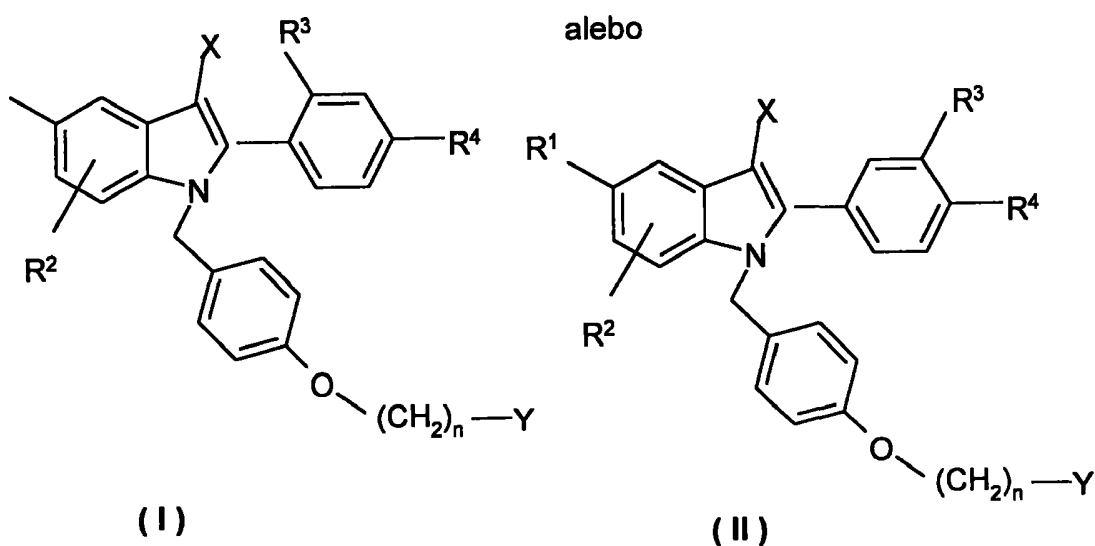
Je známych niekoľko príkladov iba progestínových antikoncepčných prípravkov. Napríklad sú dostupné výrobky obsahujúce noretindrón (350 µg) alebo levonorgestrel (75 µg), ale rastú námietky, ktoré obmedzujú ich všeobecnú prijateľnosť. Prvou námietka je, že v súčasnosti dostupné antikoncepčné, iba progestínové prípravky sa podávajú v dávkach, ktoré zlyhávajú z hľadiska úplnej inhibície ovulácie a tým je miera otehotnenia marginálne vyššia ako pri používaní v súčasnosti dostupných antikoncepčných kombinovaných prípravkov. Napriek tomu je miera otehotnenia (všeobecne menej ako 3 na 100 žien za rok) z hľadiska antikoncepcie veľmi dobrá a je primárne založená na zmenách cervikálneho hlienu

a miernych zmien endometria. Druhá námietka proti uvedeným prípravkom je mimoriadne vysoký podiel abnormálneho a neočakávaného krvácania u žien, ktoré také prípravky užívajú. Nepredvídateľnosť vaginálneho krvácania, ktoré je dôsledkom nepravidelného vývoja a uvoľňovanie maternicovej výstelky (endometria) je jav, ktorý je bežný pri užívaní injekčných, implantovateľných a orálnych antikoncepčných prípravkov, založených iba na progestíne. Až u 80 % žien, ktoré užívajú uvedené formy antikoncepčných prípravkov, založené iba na progestíne, sa uvádzajú vedľajšie účinky.

Vynález GB 1 326 528 opisuje použitie estrogén antagonistických látok (výhodne *cis*-klomifénu) v kombinácii s progestínom ako antikoncepčných látok. Estrogénové antagonisty, opísané v patente GB 1 326 528 sú uterotrófne (pozri Kumar A., India. J. Biosc. 20(5), 665 (1995)), zatiaľ čo anti-estrogénové látky podľa tohto vynálezu uterotrófne nie sú.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie neuterotrófného anti-estrogénu všeobecného vzorca I alebo II



v ktorom

R^1 je vodík, hydroxylová skupina, alkoxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy alebo aralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, cykloalkoxy s 3 až 12 atómami uhlíka, halogén alebo mono- alebo poly-fluóralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka;

R^2 je vodík, hydroxylová skupina, alkoxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy alebo aralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, cykloalkoxy s 3 až 12 atómami uhlíka, halogén alebo mono- alebo poly-fluóralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, kyano, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo trifluórmetyl s výnimkou, že ak R^1 je vodík, R^2 nie je OH;

R^3 a R^4 sú vzájomne nezávisle na sebe vodík, hydroxylová skupina, alkoxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy alebo aralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, cykloalkoxy s 3 až 12 atómami uhlíka, halogén, mono- alebo poly-fluóralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, alebo skupina kyano;

X je vodík, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, skupina kyano, nitro, trifluórmetyl alebo halogén;

n je 2 alebo 3;

Y je nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, 5 až 7 členný heterocyklický kruh, obsahujúci dusík; voliteľne môže obsahovať druhý heteroatóm, vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z -O-, -NH-, alkylamínu s 1 až 6 atómami uhlíka, -N< a $S(O)_m$;

m je 0 až 2,

alebo ich farmaceuticky prípustné soli,

spolu s a progestínom ako antikoncepčného prostriedku pre ženy v plodnom veku, ktoré zahŕňa plynulé podávanie prostriedku počas 28 dňového menštruačného cyklu. Neuterotrófne anti-estrogény sú určené tak, že sú to anti-estrogény, ktoré typicky nevyvolávajú klinicky významnú endometriálnu proliferáciu. Podrobnejšie, vynález sa týka spôsobu antikoncepcie žien v plodnom veku, ktorý zahŕňa podávanie antikoncepčne účinného množstva kombinácie ne-uterotrófneho anti-estrogénu počas 28 dňového menštruačného cyklu.

Ak niektoré zo skupín R^1 až R^4 sú aralkoxykarbonyl alebo aralkoxy, potom výhodnou arylovou skupinou je benzyl. Ak niektoré zo skupín R^1 až R^4 sú cykloalkyloxy, potom výhodnou skupinou cykloalkyloxy je cyklopentyl. Ak niektoré zo skupín R^1 až R^4 sú alkoxy, potom výhodnými alkylmi v týchto skupinách sú metyl, etyl, propyl alebo butyl, nerozvetvené alebo rozvetvené, n je výhodne 2.

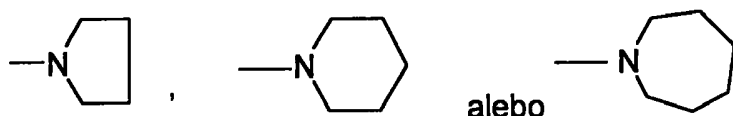
Výhodné zlúčeniny sú také, v ktorých

R^1 sa vyberie zo skupiny vodík, hydroxylová skupina, alkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, benzyloxy, cykloalkyloxy s 3 až 12 atómami uhlíka, alebo halogén;

R^2 , R^3 a R^4 sa nezávisle na sebe vyberú zo skupiny, zahŕňajúcej vodík, hydroxylovú skupinu, alebo alkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, benzyloxy, cykloalkyloxy s 3 až 12 atómami uhlíka, halogénu, kyano, C_1 - C_6 alkyl, alebo trihalogénmetyl, výhodne trifluórmetyl, s výnimkou, ak R^1 je vodík, R^2 nie je OH;

X sa vyberie zo skupiny vodík, C_1 - C_6 alkyl, kyano, nitro, trifluórmetyl, halogén; a

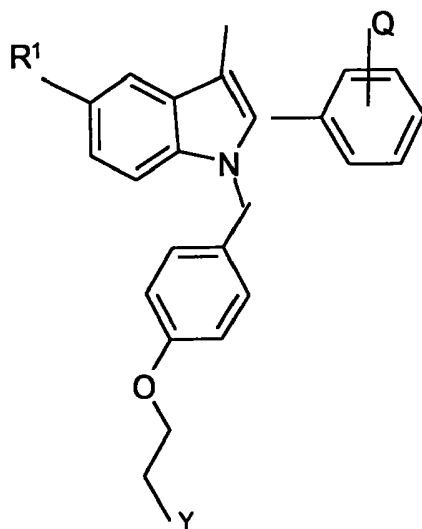
Y je



Príprava anti-estrogénov všeobecných vzorcov I alebo II sa opisuje v patentovej prihláške EP 802 183, zverejnenej 22. októbra 1997, ktorá sa tu zahŕňa týmto odkazom.

Veľmi výhodné anti-estrogény všeobecného vzorca I alebo II sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách.











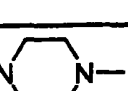

- 5 -



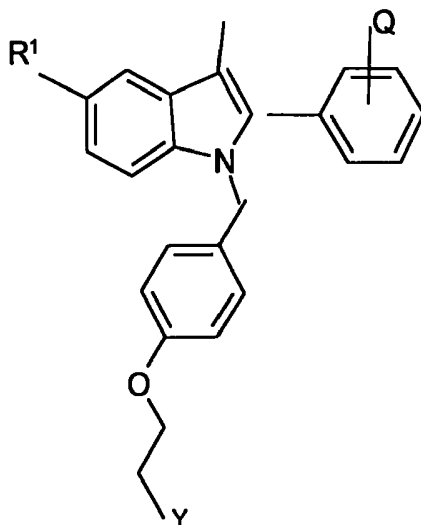
Tabuľka 1

Príklad č.	R ¹	Q	Y
1	OBz	4'-OEt	
2	OBz	H	
3	OBz	4'-OBz	
4	OBz	4'-OBz	
5	OBz	4'-F	
6	OBz	4'-F	










Tabuľka 1 – pokračovanie

Príklad č.	R ¹	Q	Y
7	OBz	4'-Cl	
8	OBz	3',4'-OCH ₂ O-	
9	OBz	4'-O-iPr	
10	OBz	4'-CH ₃	
11	OBz	3'-OBz	
12	OBz	3'-OBz	
13	OBz	4'-OBz,3'-F	
14	OBz	4'-OBz,3'-F	
15	OBz	3'-OMe	
16	OBz	4'-OCF ₃	
17	OBz	4'-OBz	
18	OBz	3'-OMe	

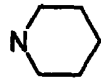
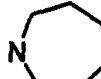
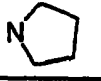
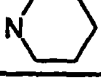
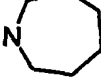
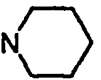









- 7 -



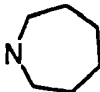

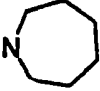


Tabuľka 2

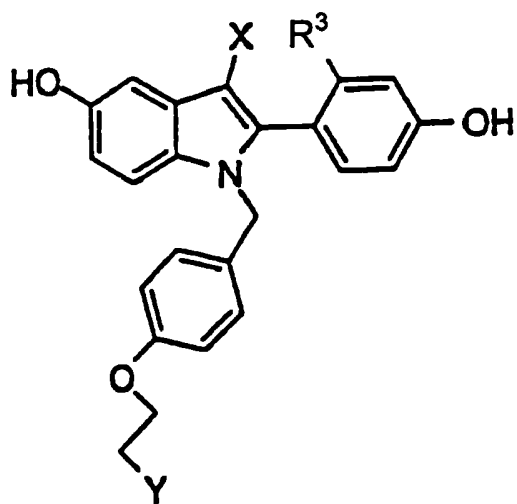
Príklad č.	R ¹	Q	Y
19	H	H	
20	H	4'-OH	
21	OH	H	
22	OMe	4'-OH	
23	OH	4'-OMe	
24	OMe	4'-OMe	
25	OMe	4'-OMe	
26	OH	4'-OEt	
27	OH	4'-OEt	

Tabuľka 2 - pokračovanie








Príklad č.	R ¹	Q	Y
28	F	4'-OH	
29	OH	H	
30	OH	4'-OH	
31	OH	4'-OH	
32	OH	4'-OH	
33	OH	4'-F	
34	OH	4'-F	
35	OH	3'-OMe,4'-OH	
36	OH	3',4'-OCH ₂ O-	
37	OH	4'-O-iPr	
38	OH	4'-O-iPr	
39	OH	4'-O-cyklopentyl	
40	OH	4'-Cl	
41	OH	2',4',- dimetoxy	
42	OH	3'-OH	

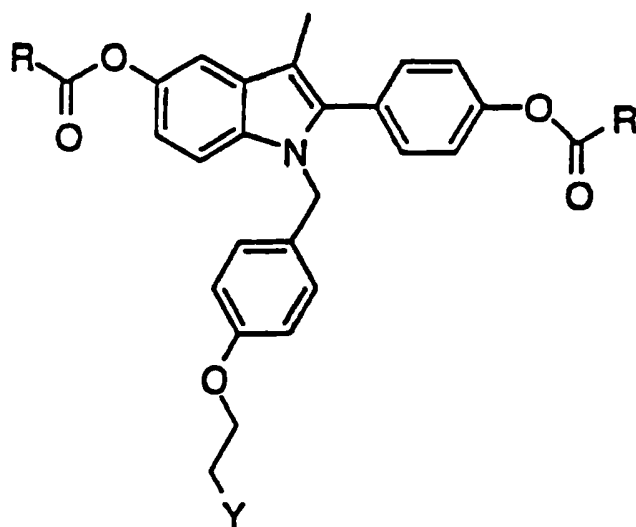
Tabuľka 2 – pokračovanie

Príklad č.	R ¹	Q	Y
43	OH	3'-OH	
44	OH	4'-OH,3'-F	
45	OH	4'-OH, 3'-F	
46	OH	3'-OMe	
47	OH	4'-OCF ₃	

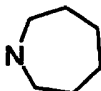
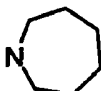
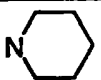


Tabuľka 3

Príklad č.	X	R ³	Y
48	Cl	H	
49	Cl	H	
50	Cl	H	
51	Cl	CH ₃	
52	Et	H	
53	CN	H	
54	CN	H	



Tabuľka 4

Príklad č.	R	Y
55	Et	
56	t-Bu	
57	t-Bu	

Najvýhodnejšie anti-estrogény, ktoré majú vzorec I alebo II sú tie, ktoré sú uvedené hore ako príklady 31 a 32. Je výhodné, ak sa anti-estrogén, ktorý má vzorec I alebo II podáva v dennej dávke, zodpovedajúcej 0,1 až 150 mg zlúčeniny z príkladu 32.

Výhodné progestíny zahŕňajú, ale nie sú na ďalej uvedené obmedzené, levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, 3-ketodesogestrel, noretindrón, gestodén, acetát noretisterónu, norgestimát, osaterón, acetát cyproterónu, trimegestón, dienogest a drospirenón. Výhodnejšie je, ak progestínom je levonorgestrel. Ak sa ako progestín použije levonorgestrel je výhodné, ak denná dávka levonorgestrelu je 30 až 150 μg ; výhodnejšia dávka je 50 až 110 μg a najvýhodnejšia je 75 až 100 μg levonorgestrelu. Nasledujúca tabuľka udáva výhodné dávky predstaviteľov progestínov podľa tohto vynálezu.

Výhodné rozmedzie progestínových denných dávok

Progestín	Dávkovanie
Levonorgestrel	30 až 150 μg
Norgestrel	60 až 300 μg
Desogestrel	45 až 225 μg
3-Ketodesogestrel	45 až 225 μg
Noretindrón	100 μg až 1 mg
Noretisterón acetát	100 μg až 1 mg

Gestodén	20 až 115 µg
Norgestimat	75 až 500 µg
Osaterón	100 µg až 2,5 mg
Trimegestón	30 až 1 500 µg
Dienogest	500 µg až 3,75 mg
Drospirenón	500 µg až 3,75 mg
Cyproterón acetát	450 µg až 2,5 mg

Na dosiahnutie antikoncepčného účinku vynález ďalej zahŕňa podávanie kombinácie iných uterotrónnych anti-estrogénov (a ich výhodné denné dávky), ako je raloxifén (1 až 600 mg), droloxifén (1 až 600 mg), idoxifén (1 až 600 mg), nafoxidín (0,5 až 600 mg), toremifén, TAT-59 (0,1 až 600 mg), levomeloxifén (0,5 až 600 mg), LY-353 381 (1 až 600 mg), CP-336 156, MDL-103 323, EM-800 a ICI-182 780 (0,1 až 150 mg) s progestínom počas 28 dňového menštruačného cyklu.

Odborníkovi v danej oblasti je zrejmé, že vynález ďalej zahŕňa aj ďalšie progestíny a neuterotrónne anti-estrogény.

Je výhodné, ak sa režimy podávania anti-estrogénu spolu s progestínom upravujú na jednofázový typ režimu, plynulý počas 28 dňového menštruačného cyklu. V jednofázových režimoch sa počas podávania podávajú každý deň rovnaké dávky antiestrogénu a progestínu. Plynulé 28 dňové podávanie kombinácie anti-estrogénu spolu s progestínom odstraňuje krvácanie, ktoré je v spojení s inými, nie plynulými režimami orálnej antikoncepcie a odstraňuje nepravidelné krvácanie, ktoré je v spojení s orálnym antikoncepčným režimom podávania iba progestínu.

Ak sa zlúčenina z Príkladu 32 a levonorgestrel podávajú v 28 dňovom jednofázovom režime, potom sú výhodné dávky, uvedené ďalej; režim A je najvýhodnejší.

Režim podávania	Zlúčenina z príkladu 32	Levonorgestrel
A	2 mg	90 µg
B	3 mg	75 µg
C	5 mg	100 µg

Antikoncepčné prípravky na základe anti-estrogénu spolu s progestínom podľa tohto vynálezu možno v 28 dňovom menštruačnom cykle podávať tiež fázovanými režimami (to znamená dvojfázovým, trojfázovým štvorfázovým alebo podobným režimom). V takých režimoch sa počas jednej fázy podáva rovnaká dávka kombinácie každý deň, v inej fáze sa môže podávať iná dávka ako v predchádzajúcej alebo nasledujúcej fáze. V typickom štvorfázovom režime trvá každá fáza 7 dní. Uvedené režimy možno upraviť na štvorfázové režimy so zvyšovaním dávok, v ktorých sa dávka anti-estrogénu a progestínu zvyšuje od fázy I do fázy II a od fázy II do fázy III; dávky vo fáze IV sú potom typicky nižšie ako v prvej fáze. Odborníkovi v danej oblasti je zrejmé, že tento vynález zahŕňa režimy, v ktorých bude dávkovanie vo prvej fáze alebo v druhej fáze najvyššie. Iné úpravy zahŕňajú udržiavanie rovnakej dávky progestínu počas štyroch fáz, ale v štvrtej fáze sa mení dávkovanie anti-estrogénu; typické pritom je najvyššie dávkovanie vo fáze III a najnižšie vo fáze IV. Dávkovanie anti-estrogénu možno voliteľne udržiavať na rovnakej hladine počas všetkých štyroch fáz, pričom dávkovanie progestínu môže byť v jednotlivých fázach rozdielne.

Z hľadiska podávania prípravku je výhodné, ak antikoncepčná kombinácia anti-estrogénu spolu s progestínom sa podáva v jednotkovej dávkovej forme, napríklad ako tableta alebo pilulka, pričom jednotková dávka poskytuje celú dennú dávku. Je výhodné, ak sú progestín a anti-estrogén v jednotkovej dávke spolu zmiešané. Jednotkové dávky sa môžu pripraviť bežnými spôsobmi, ktoré sú odborníkom v danej oblasti dobre známe. V každej jednotkovej dávke je antikoncepčne účinný progestín a estrogén zmiešaný s farmaceuticky prípustným nosičom, riedidlom a/alebo pomocnými látkami a farbivom.

Vynález ďalej zahŕňa antikoncepčnú súpravu, upravenú na denné orálne užívanie; uvedený súbor zahŕňa spolu 28 jednotlivých jednotkových dávok prípravku. Každá jednotlivá jednotková dávka obsahuje kombináciu progestínu na úrovni dennej dávky, ekvivalentnej progestínovej aktivity 30 až 150 μg levonorgestrelu a anti-estrogén v množstve ekvivalentnom 0,5 až 2,5 mg zlúčeniny z Príkladu 32. Výhodná úprava denných dávok je forma tabliet alebo piluliek uložených do vyfukovaného obalu ("blister") alebo vo forme zásobníka s

ukazovateľom počtu tabliet. Jednotlivé progestíny a anti-estrogény a ich výhodné dávkovania v jednotlivých kombináciách už boli opísané.

n je 2 alebo 3;

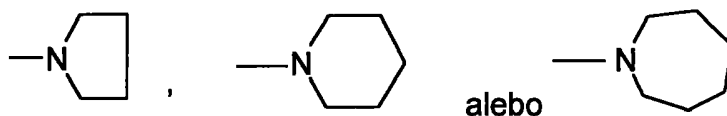
Y je nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, 5 až 7 členný heterocyklický kruh, obsahujúci dusík; voliteľne môže obsahovať druhý heteroatóm, vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z -O-, -NH-, alkylamínu s 1 až 6 atómami uhlíka, -N< a S(O)_m;

m je 0 až 2,

alebo ich farmaceuticky prípustné soli,

spolu s progestínom ako antikoncepčného prostriedku pre ženy v plodnom veku, ktorý zahŕňa podávanie antikoncepčne účinného množstva neuterotrónneho anti-estrogénu a progestínu počas 28 po sebe nasledujúcich dní v 28 dňovom menštruačnom cykle.

2. Použitie podľa nároku 1, v ktorom Y je



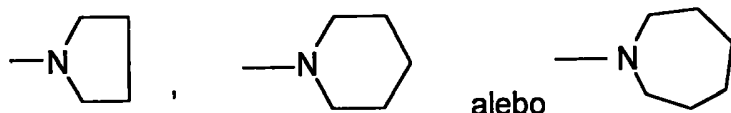
3. Použitie podľa nároku 1, v ktorom

R¹ sa vyberie zo skupiny vodík, hydroxylová skupina, alkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, benzyloxy, cykloalkyloxy s 3 až 12 atómami uhlíka, alebo halogén;

R², R³ a R⁴ sa nezávisle na sebe vyberú zo skupiny, zahŕňajúcej vodík, hydroxylovú skupinu, alebo alkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, benzyloxy, cykloalkyloxy s 3 až 12 atómami uhlíka, halogén, kyano, C₁-C₆ alkyl, alebo trihalogénmetyl, výhodne trifluórmetyl, s výnimkou, ak R¹ je vodík, R² nie je OH;

X sa vyberie zo skupiny vodík, C₁-C₆ alkyl, kyano, nitro, trifluórmetyl, halogén; a

Y je



4. Použitie podľa nároku 1, v ktorom sa progestín vyberie zo skupiny látok, pozostávajúcej z levonorgestrelu, norgestrelu, desogestrelu, 3-ketodesogestrelu, noretindrónu, gestodénu, acetátu noretisterónu, norgestimatu, osaterónu, acetát cyproterónu, trimegestónu, dienogestu a drospirenónu.

5. Použitie podľa nároku 4, v ktorom progestín je levonorgestrel.

6. Použitie podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 až 5, v ktorom anti-estrogén sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa:

- a) 5-benzyloxy-2-(4-etoxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- b) 5-benzyloxy-2-fenyl-3-metyl-1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- c) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- d) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- e) 5-benzyloxy-2-(4-fluórfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- f) 5-benzyloxy-2-(4-fluórfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- g) 5-benzyloxy-2-(4-chlórfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- h) 5-benzyloxy-2-[3,4-metyléndioxyfenyl]-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- i) 5-benzyloxy-2-[4-izopropoxyfenyl]-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;

- j) 5-benzyloxy-2-(4-metylfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- k) 5-benzyloxy-2-(3-benzyloxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- l) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-5-benzyloxy-2-(3-benzyloxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- m) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxy-3-fluórfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- n) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxy-3-fluórfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- o) 5-benzyloxy-2-(3-metoxifenyl)-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-3-metyl-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- p) 5-benzyloxy-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-trifluórmetoxyfenyl)-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- q) 5-benzyloxy-2-(4-benzyloxyfenyl)-3-metyl-1-[(4-metyl-piperazín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- r) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-5-benzyloxy-2-(3-metoxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol, alebo jeho farmaceuticky prípustná soľ;
- s) 4-{3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol hydrochlorid;
- t) 4-{3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-2-yl}-fenol hydrochlorid;
- u) 3-metyl-2-fenyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- v) 4-{5-metoxy-3-metyl-1-(4-[2-(piperidín-1-yl)-etoxy]-benzyl)-1*H*-indol-2-yl}-fenol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- w) 2-(4-metoxifenyl)-3-metyl-1-[4-[2-(piperidín-1-yl)-etoxy]-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- x) 5-metoxy-2-(4-metoxifenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol hydrochlorid ;
- y) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-5-metoxy-2-(4-metoxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol hydrochlorid;
- z) 2-(4-etoxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;

- aa) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-metoxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- ab) 4-{5-fluór-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-2-yl}-fenol hydrochlorid;
- ac) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-3-metyl-2-fenyl-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- ad) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-pyrolidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- ae) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- af) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- ag) 2-(4-fluórfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- ah) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-fluór-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- ai) 2-(3-metoxy-4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- aj) 2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- ak) 2-(4-izopropoxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- al) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-izopropoxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- am) 2-(4-cyklopentyloxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- an) 2-(4-chlórfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- ao) 2-(2,4-dimetoxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- ap) 2-(3-hydroxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;

- aq) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(3-hydroxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- ar) 2-(3-fluór-4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- as) 2-(3-fluór-4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- at) 2-(3-metoxyfenyl)-3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- au) 3-metyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-trifluórmetoxy-fenyl)-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- av) 3-chlór-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-pyrolidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- aw) 3-chlór-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- ax) 3-chlór-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- ay) 3-chlór-2-(4-hydroxy-2-metylfenyl)-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- az) 2-(4-hydroxyfenyl)-3-etyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;
- ba) 5-hydroxy-2-(4-hydroxyfenyl)-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-3-karbonitril hydrochlorid;
- bb) 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-5-hydroxy-2-(4-hydroxy-fenyl)-1*H*-indol-3-karbonitril hydrochlorid;
- bc) dipropionát 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-ol hydrochloridu;
- bd) dipivalát 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxy-fenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-olu, alebo jeho farmaceuticky prípustnú soľ;
- be) dipivalátový ester 2-(4-hydroxyfenyl)-3-etyl-1-[4-(2-piperidín-1-yl-etoxy)-benzyl]-1*H*-indol-5-ol hydrochlorid;

7. Použitie podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 6, v ktorom anti-estrogén je 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-ol, alebo jeho farmaceuticky prípustná soľ.

8. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 5, v ktorom anti-estrogén je acetát 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-olu.

9. Použitie podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 8, v ktorom sa v každom z 28 dní podáva rovnaká dávka kombinácie anti-estrogénu a progestínu.

10. Použitie acetátu 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-olu spolu s levonorgestrelom ako antikoncepčného prostriedku, ktorý zahŕňa podávanie kombinácie v dennej dávke 0,5 až 25 mg acetátu 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-olu a 30 až 150 µg levonorgestrelu žene v plodnom veku počas 28 po sebe nasledujúcich dní v 28 dňovom menštruačnom cykle.

11. Použitie podľa nároku 10, v ktorom sa podáva rovnaké dávkovanie prostriedku v každom z 28 dní.

12. Použitie neuterotrófného anti-estrogénu spolu s progestínom ako antikoncepčného prostriedku, ktorý zahŕňa podávanie neuterotrófného anti-estrogénu spolu s progestínom žene v plodnom veku počas 28 dní v 28 dňovom menštruačnom cykle.

13. Použitie podľa nároku 12, v ktorom sa progestín vyberie zo skupiny látok, ktorá zahŕňa levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, 3-ketodesogestrel, noretindrón, gestodén, acetát noretisterónu, norgestimát, osaterón, acetát cyproterónu, trimegestón, dienogest a drospirenón.

R^2 je vodík, hydroxylová skupina, alkoxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy alebo aralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, cykloalkyloxy s 3 až 12 atómami uhlíka, halogén alebo mono- alebo poly-fluóralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, kyano, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo trifluórmetyl s výnimkou, že ak R^1 je vodík, R^2 nie je OH;

R^3 a R^4 sú vzájomne nezávisle na sebe vodík, hydroxylová skupina, alkoxykarbonyl alebo aralkoxykarbonyl s 2 až 12 atómami uhlíka, alkoxy alebo aralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, cykloalkyloxy s 3 až 12 atómami uhlíka, halogén, mono- alebo poly-fluóralkoxy s 1 až 12 atómami uhlíka, alebo skupina kyano;

X je vodík, alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, skupina kyano, nitro, trifluórmetyl alebo halogén;

n je 2 alebo 3;

Y je nasýtený, čiastočne nasýtený alebo nenasýtený, 5 až 7 členný heterocyklický kruh, obsahujúci dusík; voliteľne môže obsahovať druhý heteroatóm, vybraný zo skupiny, pozostávajúcej z -O-, -NH-, alkylamínu s 1 až 6 atómami uhlíka, -N< a S(O)_m;

m je 0 až 2,

alebo ich farmaceuticky prípustné soli,

a progestín sa vyberie zo skupiny, ktorá zahŕňa levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, 3-ketodesogestrel, noretindrón, gestodén, acetát noretisterónu, norgestimát, osaterón, acetát cyproterónu, trimegestón, dienogest a drospirenón.

18. Antikoncepčná súprava podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že anti-estrogénom je acetát 1-[4-(2-azepán-1-yl-etoxy)-benzyl]-2-(4-hydroxyfenyl)-3-metyl-1*H*-indol-5-olu a progestínom je levonorgestrel.