

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/565



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96192614.7

A61K 31/40 A61K 31/445

A61K 31/435 A61K 31/41

A61K 31/55 A61K 31/138

A61P 15/16

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1151792C

[22] 申请日 1996. 3. 15 [21] 申请号 96192614. 7

[30] 优先权

[32] 1995. 3. 16 [33] DE [31] 19510862. 0

[86] 国际申请 PCT/EP1996/001191 1996. 3. 15

[87] 国际公布 WO1996/028154 德 1996. 9. 19

[85] 进入国家阶段日期 1997. 9. 16

[71] 专利权人 舍林股份公司

地址 联邦德国柏林

[72] 发明人 U - F • 哈伯尼克特

审查员 李人久

[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 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 抗雌激素在制备男性节育药物中的
应用

[57] 摘要

本发明说明于抗雌激素(芳香酶抑制剂、雌激素受体拮抗剂)的应用,用于制备男性节育的药物。

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

1. 类甾醇的纯抗雌激素的应用，用于制备男性节育药物。
2. 按照权利要求 1 的应用，其中所述类甾醇纯抗雌激素是类甾醇雌激素受体拮抗剂。
3. 按照权利要求 2 的应用，其中所述类甾醇雌激素受体拮抗剂是 7α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酰基)-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇。

抗雌激素在制备男性节育药物中的应用

本发明涉及抗雌激素的应用，用于制备男性节育的药物。

抗雌激素狭义上包含这样一些化合物物质，它们从其相应的受体上可排挤雌激素(雌激素受体拮抗剂)；广义上还包含那样一些化合物，它们通过抑制芳香酶(芳香酶抑制剂)而抑制机体内雌激素由其代谢前体(具有 3-酮-4-烯-类甾醇结构的雄激素化合物)的合成。类甾醇类和非类甾醇类的化合物都属于这二组化合物，它们最终都抑制雌激素的生物作用。竞争性抗雌激素为所谓的纯抗雌激素，例如 7α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酰基)-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇，除此之外还有那些化合物，它们除了具备拮抗作用以外还具备明显的协同作用即雌激素的作用。后者最具权威的代表为他莫昔芬。

已说明有大量的适应症可以应用抗雌激素。最知名的举例是长期以来在临床实践中应用他莫昔芬治疗乳腺癌。

同样地已有说明抗雌激素(星克罗曼)应用于人类女性避孕(Nittyand S., Kamboj VP[1992], 星克罗曼：避孕效能和安全形式(contraceptive efficacy and safety profile), 计划生育国际会议, 11月5-8日, 1992年, 孟买, 印度, 日程和摘要)。当然在作用剂量下会出现未预料到的副作用，例如因为抗雌激素的系统性作用所引起的骨质疏松性改变。用抗雌激素长期治疗后可能出现的雌激素缺乏至少限制了它规律性地应用于女性避孕。

最后由 DE-A 42 13 005 已知，芳香酶抑制剂以雌性灵长目动物的月经周期基本不受影响的剂量应用于育龄期灵长目的受孕避孕。避孕作用所需要的日剂量的绝对高度完全与所应用的芳香酶抑制剂类型有关。高度活性的

芳香酶抑制剂的日剂量一般为 0.05 至约 30mg。活性较低的芳香酶抑制剂的日剂量也可以稍高一些。

迄今为止用于男性节育的只有避孕套和输精管切除术。前者出于接受程度和避孕安全性的原因只是有条件限制地适用，输精管切除术从生育上考虑一般来说是不可逆的。迄今未见从效应、安全性、应用方式和接受程度上看相当于女性口服避孕药的激素避孕药。女性激素避孕的另一大的优点是其可逆性。

致力于研究男性避孕药的状况总结可见于 U.F. Habenicht 的“柏林研究自然友好协会会议报告 (Sitzungsberichte der Gesellschaft Naturforschender Freunde zu Berlin)”，第 31 卷，1991 年，101-116 页。

不论是通过各种烷基抗烯 (Alkylantien) 或以“中国丸剂”而出名的棉酚而直接抑制精子发生，还是通过应用睾丸酮衍生物、LHRH-类似物(协同剂以及拮抗剂)以及与睾丸酮衍生物联合的方式或者与雄激素与孕激素联合体的联合方式阻滞垂体-下丘脑系统而间接抑制精子发生，至今都未带来预期的结果。

所说明的配方最终至少未满足这二个对现代男性避孕的重要要求之一，即要求方法的可逆性和尽量小的副作用可能性。

此外还有说明应用抗孕激素(竞争性孕酮受体拮抗剂)用于男性节育(DE-A 40 39 561.8)。

在用 RU486(11 β -[(4-N,N-二甲基氨基)-苯基]-17 β -羟基-17 α -丙炔基-4,9(10)-雌二烯-3-酮)治疗雄性 Bonnet-Makaken 时观察到精液重量的减少、每次精液中精子数目的减少、精子的运动减少、精子的形态异常以及精子顶体的丢失或损害。

本发明的任务是制备一种药物用于可逆性的男性节育，它与已经推荐的

药物相比较对于该适应症应当具有较小的副作用以及较好的使用方便性。

这一任务的完成是通过应用抗雌激素制备男性节育药物。

现已发现：抗雌激素令人惊异地能改变精子的顶体性状：在抗雌激素的影响下观察到这样一个起始的顶体反应。同时通过抗雌激素损害了精子的能动力。

提前诱导顶体反应和限制精子的能动力的结局是它们没有了繁殖能力。

另一方面男性性功能的各种参数指标未受到抗雌激素影响：男性生殖系统的器官重量和精子浓度没有改变。

这样通过抗雌激素可逆性地抑制了有效生殖所必须的精子功能。

与抗雌激素例如他莫昔芬或氯米酚在某些男性病人用于消除生育障碍相比较，这些结果更令人惊异[Acosta 等，生育绝育(Fertil. Steril.), 55 页, 1150-6 页, (1991 年)]。由此应能遇到在试验中所估计的局部的提高的雌激素浓度，它可能是生育障碍的原因。在这些病人应考虑所应用的抗雌激素的二种作用成份：一个是本身的抗雌激素作用，另一个是通过反馈机制(反馈调节)所引起的内源性睾丸酮增高。

前面所说明的抗雌激素的特性在试验中得以证明，该试验是用 ICI-抗雌激素 7α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酰基)-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇在健康的成年雄性大鼠上进行的。

该化合物可以视为这类物质的所有化合物的标准化合物。

试验步骤和结果参见以下图表：

大鼠	健康雄性动物，体重约 200g
用 ICI 7 α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酰基)-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇治疗组 (n=6; 动物数目)	2.5mg/kg 于 0.2ml 赋形剂中 油性基质上皮下应用 (苯甲酸苄酯/蓖麻油)
赋形剂对照(n=6; 动物数目)	0.2ml 赋形剂 1 x 日
治疗持续时间	28 天
测定雄性生殖系统的器官重量和组织学	精囊、前列腺、睾丸、副睾
精子的获得	由副睾获得 (副睾精子)
测定:	- 能动力 - 数目 - 顶体性状(符合 WHO-Rich 线)

有关雄性生殖系统器官和精子特性的观察结果:

1. 对所检测器官的重量和组织学没有影响
2. 抑制能动力
3. 诱导顶体提前开始反应

这些观察结果明确显示: 抗雌激素适合于制备药物用于控制男性生育。

按照本发明作为抗雌激素作用的化合物既有竞争性的抗雌激素(雌激素受体拮抗剂), 又有芳香酶抑制剂。按照本发明雌激素受体拮抗剂和芳香酶

抑制剂既可以由类甾醇衍生而来，也可以为非类甾醇化合物。按照本发明，起抗雌激素作用的化合物广义上是指那些化合物，它们尽可能地选择性地作用，即它们主要地只是抑制雌激素的作用和/或降低其浓度。雌激素受体拮抗剂竞争性地作用，其方式是它们将雌激素由受体上排挤出，而芳香酶抑制剂则抑制雌激素的生物合成。氨基导眠能型的化合物，即在第3-位上烷基化的3-(4-氨基苯基)吡啶-2,6-二酮和其它，它们的作用是降低雌激素水平和性激素血清浓度，按照本发明不适合于作为抗雌激素作用的化合物。

举例说明非类甾醇类的雌激素受体拮抗剂：

他莫昔芬 = (Z)-2[p-(1,2-二苯基-1-丁烯基)-苯氧基]-N,N-二甲基-乙胺，

Nafoxidin = 1-2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢-1-萘基)-苯氧基]-乙基吡咯烷，盐酸盐，

Mer25 = 1-[p-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯基]-2-(p-甲氧基苯基)1-苯基乙醇

Raloxifen = 6-羟基-2-(p-羟基苯基)苯并[b]噻吩-3-基-p-(2-吡啶子基-乙氧基)苯基酮，盐酸盐；

星克罗曼

此外 1,1,2-三苯基丁-1-烯-型的化合物，尤其是 1,1-双-(3'-乙氧基苯基)-2-苯基-丁-1-烯[临床肿瘤学癌肿研究杂志(J.Cancer Res.Clin.Oncol.), (1986年), 112期, 119-124页];

此外作为类甾醇雌激素受体拮抗剂例如还考虑：

11a-甲氧基-17a-乙炔基-1,3,5(10)-雌三烯-3,17β-二醇和 16β-乙基雌二醇、N-正-丁基-N-甲基-11-(3,17β-二羟基雌-1,3,5(10)-三烯-7α-基)-十一烷酰胺和

7 α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酰基)-壬基]-雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇。

所有作为芳香酶的酶作用物的化合物都适宜于作为芳香酶抑制剂,例如在德国公开说明书 33 22 285 中说明的 1-甲基-雄甾-1,4-二烯-3,17-二醇 (Atamestan)、在临床内分泌和代谢杂志(Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism), 49 期, 672 页(1979 年)中所说明的睾内酯(17 α -氧代-D-高雄 (homoandrost)-1,4-二烯-3,17-二酮), 在“内分泌学(Endocrinology)” 1973 年, 92 卷, 3 期, 874 页中所说明的化合物

雄甾-4,6-二烯-3,17-二酮、

雄甾-4,6-二烯-17 β -醇-3-酮-乙酸酯、

雄甾-1,4,6-三烯-3,17-二酮、

4-雄甾烯-19-氯-3,17-二酮、

4-雄甾烯-3,6,17-三酮、

在德国公开说明书 31 24 780 中说明的 19-炔基化的类甾醇类、

在德国公开说明书 31 24 719 中说明的 10(1,2-丙二烯基)-类甾醇类、

在欧洲专利申请,公开号 100 566 中说明的 19-硫代-雄甾烷衍生物、

在“内分泌学(Endocrinology)” 1977 年, 100 卷, 6 期, 1684 页中和美国专利说明书 4,235,893 中所说明 4-雄甾烯-4-醇-3,17-二酮及其酯、

在德国公开说明书 35 49 244 中说明的 1-甲基-15 α -烷基-雄甾-1,4-二烯-3,17-二酮、

在德国公开说明书 36 44 358 中说明的 10 β -炔基-4,9(11)-雌二烯-衍生物和

在欧洲专利申请 0 250 262 中说明的 1,2 β -亚甲基-6-亚甲基-4-雄甾烯-3,17-二酮。

作为非类甾醇类芳香酶抑制剂例如[4-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5a]-吡啶-5-基)苯基氟-单-盐酸盐](癌肿研究(Cancer Res.), 48 期, 834-838 页, 1988 年)和在 EP-A-0 411 735 中所说明的环亚烷基吡咯。后面所列举的化合物的最有名的代表是已提到的 Pentrozol。

此外在本发明的范围内可以应用在 DE-A 42 13 005 中说明的作为芳香酶抑制剂提及的化合物。

列举并非至此而已；其它在所列举的公开说明书中所说明的抗雌激素以及由在此未列举的公开说明书中的类似物都是合适的。

按照本发明抗雌激素可以按照不同的治疗模式应用于抑制男性生育。

1. 间歇性的治疗

每日至每周一次口服治疗共 4-12 个月以上。然后：间歇无治疗 3-5 个月。接着重新如前面的治疗。

2. 连续性的治疗

每日一次口服用药或者

以 2 至最多 7 天有规律的时间间隔口服用药或者

以有规律的时间间隔(例如每月 1 次，每季度 1 次)应用长效剂。

为了制备一种男性节育的药物可以应用抗雌激素的每日剂量为 0.1 至 100mg 口服他莫昔芬或者其它抗雌激素的一个等效作用剂量。

当应用长效剂以制备本发明的药物时，长效剂的选择应当是：抗雌激素的日释放率为 0.1 至 100mg 他莫昔芬或者其它一种抗雌激素的一个等效作用剂量。

其它抗雌激素的等效作用剂量，即抑制男性生育的剂量相当于所说明的他莫昔芬剂量，例如可以在用雌激素激发后在子宫生长抑制试验中测定。

用于本发明目的的抗雌激素的剂型构型在制备口服剂量单位时完全类同于已知的他莫昔芬的应用(欧洲临床肿瘤学癌肿杂志(Eur.J.Cancer Clin. Oncol), 1985 年, 21 期, 985 页和 J.S. Patterson, “10 年他莫昔芬治疗乳腺

癌”的癌症激素治疗；肽类，生长因子和新的(抗)类甾醇制剂(“10Years of Tamoxifen in Breast Cancer” in Hormonal Manipulation of Cancer；Peptides, Growth Factors and New (Anti)steroidal Agents), Raven 出版，纽约(1987 年))。

以长效剂的形式应用抗雌激素时，可以制成微晶悬浮液、油性溶液或含有作用物质的载体(经皮系统)的形式。

以下实施例能进一步说明本发明。

实施例 1

20.0mg	他莫昔芬(具有协同性部分作用的抗雌激素)
140.0mg	乳糖
55.0mg	玉米淀粉
2.5mg	聚-N-乙烯吡咯烷酮 25
2.0mg	Aerosil 硅胶
0.5mg	硬脂酸镁
220.0mg	片剂的总重量，以常用的方式在片剂压模上制备。

必要时本发明的作用物质也可以分别以半量
上述辅料分开压成二层片剂。

实施例 2

5.0mg	7 α -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酰基)-壬基]- 雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇(纯抗雌激素)
150.0mg	乳糖
60.0mg	玉米淀粉
2.5mg	聚-N-乙烯吡咯烷酮 25
2.0mg	Aerosil 硅胶

0.5mg 硬脂酸镁

220.0mg 片剂的总重量，以常用的方式在片剂压模上制备。

必要时本发明的作用物质也可以分别以半量

上述辅料分开压成二层片剂。

实施例 3

0.2mg 5-[环亚戊基-(1-咪唑基)-甲基]-噻吩-2-腈
(芳香酶抑制剂-Pentrozol)

160.0mg 乳糖

54.8mg 玉米淀粉

2.5mg 聚-N-乙烯吡咯烷酮 25

2.0mg Aerosil 硅胶

0.5mg 硬脂酸镁

220.0mg 片剂的总重量，以常用的方式在片剂压模上制备。

必要时本发明的作用物质也可以分别以半量

上述辅料分开压成二层片剂。