

發明專利說明書 200403065

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92113489

※申請日期：92年05月19日

※IPC分類：A61K31/57

壹、發明名稱：

(中) 新穎之依託孕烯 (etonogestrel) 酯類

(外) New etonogestrel esters

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 艾克佐諾貝爾公司

(外) Akzo Nobel N.V.

代表人：(中) 1. 赫·派格特 2. 哈荷·夸克

(外) 1. Pegt, H. 2. Kraak, H.

地址：(中) 荷蘭六八二四亞漢維普路七十六號

(外) Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, The Netherlands

國籍：(中英) 荷蘭

NETHERLANDS

參、發明人：(共 4 人)

1. 姓名：(中) 英瑞克·尼傑斯

(外) de Nijs, Henrik

地址：(中) 荷蘭奧斯郵政信箱二十號

(外) P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

2. 姓名：(中) 亨利克斯·臥特

(外) van der Voort, Hendrikus Adrianus Antonius

地址：(中) 荷蘭奧斯郵政信箱二十號

(外) P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

3. 姓名：(中) 德克·萊森

(外) Leysen, Dirk

地址：(中) 荷蘭奧斯郵政信箱二十號

(外) Postbus 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

4. 姓名：(中) 艾利傑·葛登休斯

(外) Grootenhuis, Arij Jan

地址：(中) 荷蘭奧斯郵政信箱二十號

(外) P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2002/05/30 ; 02 077119.2 ☒ 有主張優先權

(外) P.O. Box 20, 5340 BH Oss, The Netherlands

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2002/05/30 ; 02 077119.2 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關(雌性和雄性)避孕，(雌性和雄性)激素取代療法(hormone replacement therapy)(HRT)和婦科失調症的治療/預防等領域。

【先前技術】

男人與女人的避孕方法對於世界性生殖健康具有重要性。

不過，至今尚無有效用和有效率的男性避孕方法可供使用。

男性避孕係企圖透過對促性腺素黃體促素(LH)和濾泡促素(FSH)的壓制而壓制精子生成。此舉導致睪丸內睪固酮之耗乏與精子生成之停止。

助孕素的給用會導致垂體促性腺素的劑量依賴性壓制且其結果為睪固酮水平的減少與精子生成的可逆性抑制。如此，需要外源性雄激素來彌補所減少的睪固酮水平。以相同的方式，可以完成男性 HRT，導致以外源性雄激素(其比內源性睪固酮對前列腺更安全)取代睪固酮。

助孕素與雄激素一起作為男性避孕劑的用途係已知者(Guerin and Rollet (1988), International Journal of Andrology 11, 187-199)。

不過，特殊依託孕烯(etonogestrel)酯類對於男性避孕和男性 HRT 的用途則尚未被提出。

(2)

此外，助孕素與雌激素一起作為女性避孕的用途係已知者 (M. Tausk, J.H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1988)。

助孕素業經廣泛地用於女性避孕和女性 HRT 之中。於避孕上，避孕素-雌激素組合口服避孕劑為最廣被使用者。此種組合劑的給用會導致許多種效應：其會阻斷排卵，其會干擾子宮內膜的階段性發育而減少成功著床之機率，且其會促成子宮頸黏液變成黏稠使其阻礙精子的穿透。大部份唯助孕素丸 (progestagen-only-pills) (POP's) 都只針對最後一項效應。

女性 HRT 的目標為補充內源性雌激素以治療斷經中與斷經後病苦 (熱潮紅與陰道乾燥)，與用以預防長期雌激素缺乏徵候。後者包括骨質疏鬆，冠狀動脈疾病，尿生殖器失禁，且也有可能阿茲海默爾氏症和結直腸癌。長期沒有反對的雌激素給用之缺點為會伴隨著子宮內膜增生的增加，其轉而可能增加子宮內膜癌的危險率。為此理由，乃配合以長期服藥法共同給用助孕素，係因為彼等所具減低子宮內膜上皮的增生活性及誘導分泌性轉換的能力之故。

不過，特殊依託孕烯酯類對於女性避孕，女性 HRT 和婦科失調症的治療/預防之用途則尚未被提出。

本發明述及新穎的依託孕烯酯類，亦即依託孕烯癸酸酯，依託孕烯十一烷酸酯，和依託孕烯十二烷酸酯，彼等經訝異地發現具有比其他依託孕烯酯類更佳的藥物代謝動

(3)

力學。此等酯類可促成具有長作用期的助孕素之單劑給用。

【發明內容】

本發明提出新穎的助孕素酯類，亦即依託孕烯癸酸酯，依託孕烯十一烷酸酯，和依託孕烯十二烷酸酯，及彼等對於男性和女性避孕及男性和女性 HRT 之用途。

此外，也提出此等酯類對於治療和預防女性婦科失調症例如子宮內膜炎，月經過多，月經血崩症，月經前徵候群，和痛經等的用途。

【實施方式】

發明之詳細說明

本發明提出化合物依託孕烯癸酸酯，依託孕烯十一烷酸酯，和依託孕烯十二烷酸酯。

本發明涵蓋避孕及/或 HRT 套組，其包括一避孕及/或治療有效量的依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯，用於男性和女性兩者的避孕和 HRT。

本發明進一步提出一避孕及/或治療有效量的依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯對於製備避孕及/或 HRT 所用醫藥品之用途。於一較佳具體實例中，該醫藥品係用於男性避孕及/或男性 HRT。於另一較佳具體實例中，該醫藥品係用於女性避孕及/

(4)

或女性 HRT。

本發明進一步涵蓋一種避孕及/或 HRT 的方法，其包括給一對象施用一避孕及/或治療有效量的依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯。於一較佳具體實例中，該對象為一男性對象。於另一較佳具體實例中，該對象為一女性對象。

本發明另外提出一種治療有效量的依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯對於製備治療及/或預防女性婦科失調症例如子宮內膜炎，月經過多，月經血崩症，月經前徵候群，和痛經等所用醫藥品的用途。

本發明進一步涵蓋一種治療及/或預防女性婦科失調症例如子宮內膜炎，月經過多，月經血崩症，月經前徵候群，和痛經的方法，其包括給一女性對象施用一治療有效量的依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯。

本發明化合物可透過諸於此技者所能用到的任何適當途徑來給用。

於口服情況中，可用固體劑量單位例如錠劑或膠囊。本發明化合物可以使用藥學可接受的載劑予以調配，例如在標準參考文獻中所述者，Gennaro et al, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 特別參閱 Part 5: Pharmaceutical Manufacturing)。可以將本發明化合物和

(5)

藥學可接受的載劑壓製成固體劑量單位，例如丸劑，錠劑，或壓縮到膠囊或栓藥內。利用藥學上適當的液體，也可以用溶液、懸浮液、乳液的形式，或噴霧劑，例如鼻噴藥等形式的注射製劑施用該等化合物。製造劑量單位，例如錠劑之時，可以使用習用的添加劑例如填充劑、著色劑、聚合物黏合劑、潤滑劑、流動增強劑、助流劑和類似者。一般而言，不會干擾活性化合物的功能之任何藥學可接受之添加劑都可以使用。本發明化合物也可以包括在植體、陰道環、貼藥、凝膠、和類似者之內。

可以與組成物一起給用的適當載劑包括以適當量使用的乳糖，澱粉，纖維素衍生物和類似者，或彼等的混合物。

本發明化合物，或其藥學組成物，要給用時的劑量與給藥法決定於要達到的治療效果且可隨著給藥途徑，要給用該醫藥品的個別對象之年齡和狀況，及/或其中所採用的特別避孕藥或 HRT 療法。典型劑量為 0.001-5 毫克/公斤體重。

本發明要在下面的實施例中進一步說明，但該等實施例絕無意用以限制如申請專利範圍所式的本發明範圍。

實施例 - 依託孕烯 C7、C9、C10、C11、C12 和 C13 酯類在兔子體內的動力學

製備下列依託孕烯酯類並在兔子體內試驗：

- 依託孕烯庚酸酯

(6)

- 依託孕烯壬酸酯
- 依託孕烯癸酸酯
- 依託孕烯十一烷酸酯
- 依託孕烯十二烷酸酯
- 依託孕烯十三烷酸酯

此外也製備依託孕烯十五烷酸酯。

圖 1 顯示出此等化合物的化學構造。

另外也包括依託孕烯作為參比物。

依託孕烯酯類之製備

從醇類製備酯類的通用方法可以參考例如 Greene, T.W. et al, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (third edition)。從第三醇類(如依託孕烯)製備酯類之舉可以用數種技術來完成，例如：

- 1) 第三醇，羧酸、三氟乙酸-酐，DE 1013284 (1956)
- ； 2) 第三醇，酸氯化物，吡啶，Watson, T.G. et al, Steroids 41, 255 (1983); 3) 第三醇，羧酸-酐，TlOEt, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983); 4) 第三醇，羧酸-酐，TsOH，苯，Johnson, A.L., Steroids, 20, 263 (1972); 和 5) 第三醇、羧酸-酐，DMAP, CH₂Cl₂, Shafiee, A. et al, Steroids 41, 349 (1983)。

(17 α)-13-乙基-11-亞甲基-17-[[(1-酮基壬基)氧基]-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮(依託孕烯壬酸酯)之製備

(7)

a) 將壬酸 (1.95 克) / 無水甲苯 (8 毫升) 溶液冷卻到 0°C 並用三氟乙酸酐 (2.6 克) 處理。攪拌 30 分鐘之後，加入 (17α) -13-乙基-17-羥基-11-亞甲基-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮 (依託孕烯，2.0 克) / 無水甲苯 (15 毫升) 並在室溫下攪拌反應混合物 17 小時。將反應混合物用水，飽和碳酸氫鈉水溶液，水，和食鹽水萃洗。將有機相以硫酸鈉脫水並減壓濃縮。將剩餘物以管柱層析術純化 (甲苯 / 乙酸乙酯 95 : 5)。將產物 (2.08 克) 溶解於乙酸乙酯 (40 毫升) 中，冷卻到 0°C ，並與氫氧化鈉水溶液 (1M, 13 毫升) 攪拌 2 小時。用乙酸乙酯萃取該混合物；將合併有機相用冰冷的氫氧化鈉水溶液 (1M)，水，和食鹽水萃洗，脫水並減壓濃縮。管柱層析術得到 (17α) -13-乙基-11-亞甲基-17-[[(1-酮基壬基) 氧基]-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮 (1.25 克)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (抄 P.7/1.9-12)。測得之質量 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.3358。計算質量 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.3363。

以類似上述程序的方式，製備依託孕烯庚酸酯、依託孕烯癸酸酯、依託孕烯十一烷酸酯、依託孕烯十二烷酸酯、依託孕烯十三烷酸酯和依託孕烯十五烷酸酯：

b) (17α) -13-乙基-11-亞甲基-17-[[(1-酮基庚基) 氧基]-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮 (依託孕烯庚酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (抄 P.7/1.20-23)。測得之質量 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.3027。計算質量 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437.3050。

c) (17α) -13-乙基-11-亞甲基-17-[[(1-酮基癸基) 氧基]-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮 (依託孕烯癸酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$

(8)

NMR (CDCl₃):(抄 P.7/1.26-29)。測得之質量 $[M+H]^+$ 479.3508。計算質量 $[M+H]^+$ 479.3519。

d)(17 α)-13-乙基-11-亞甲基-17-[[(1-酮基十一烷基) 氧基]-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮(依託孕烯十一烷酸酯)。1H-NMR (CDCl₃):(抄 P.7/1.32-33→P.8/1.1-2)。測得之質量 $[M+H]^+$ 493.3664。計算質量 $[M+H]^+$ 493.3676。

e)(17 α)-13-乙基-11-亞甲基-17-[[(1-酮基十二烷基) 氧基]-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮(依託孕烯十二烷酸酯)。1H-NMR (CDCl₃):(抄 P.8/1.5-8)。測得之質量 $[M+H]^+$ 507.3829。計算質量 $[M+H]^+$ 507.3832。

f)(17 α)-13-乙基-11-亞甲基-17-[[(1-酮基十三烷基) 氧基]-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮(依託孕烯十三烷酸酯)。1H-NMR (CDCl₃):(抄 P.8/1.11-14)。測得之質量 $[M+H]^+$ 521.4007。計算質量 $[M+H]^+$ 521.3989。

g)(17 α)-13-乙基-11-亞甲基-17-[[(1-酮基十五烷基) 氧基]-18,19-二去甲甾-4-烯-20-炔-3-酮(依託孕烯十五烷酸酯)。1H-NMR (CDCl₃):(抄 P.8/1.17-20)。測得之質量 $[M+H]^+$ 549.4278。計算質量 $[M+H]^+$ 549.4302。

兔子體內的藥物代謝動力學研究

爲了測定不同依託孕烯酯類在非經腸施用之後的藥物代謝動力學型態(pharmacokinetic profile)，乃選用在未經閹割的兔子模型肌肉內(i.m.)施藥取代皮下(s.c.)施藥。概

(9)

述之，用所述依託孕烯酯類/花生油(濃度 40 毫克/毫升)以 20 毫克/公斤注射(第 1 天)兔子一次。於第 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、21、28、35、49、63、77、92、106、120 和 133 天，從耳動脈採取血液到裝有 EDTA 的管子內。製備 EDTA 血漿(1500 g，15 分鐘)並貯存在 -20 °C。使用 LC-MSMS 測定此等樣品中的母體化合物(依託孕烯)之量。此新穎檢定的下限值為 0.5 毫微莫耳/升，得到自 0-250 毫微莫耳/升的直線曲線。相關係數為 0.9998。

如圖 2a 中所示者，依託孕烯本身可以導致非常高的尖峰水平(200 毫微莫耳/升)，其在 28 天內遞減到低於 1 毫微莫耳/升的依託孕烯水平。依託孕烯庚酸酯也會產生高初始依託孕烯水平(120 毫微莫耳/升)。依託孕烯壬酸酯產生較低的尖峰水平與延長的持續期，其中的血清依託孕烯水平高於 1 毫微莫耳/升。在與圖 2a 中的其他兩種酯比較之下，依託孕烯十一烷酸酯可得到在初始尖峰水平(8 天之後最大值 13 毫微莫耳/升)與作用持續期(有 92 天以上高於 1 毫微莫耳/升)之間的最佳平衡。

如圖 2b 中所示者，依託孕烯癸酸酯在 5 天之後產生 24 毫微莫耳/升的初始尖峰水平，而依託孕烯十二烷酸酯在 8 天之後產生 9 毫微莫耳/升的初始尖峰水平。至於依託孕烯十三烷酸酯，沒有觀察到初始依託孕烯尖峰水平。

從圖 2a 和 2b 可以看出較佳的依託孕烯酯類為依託孕烯癸酸酯，依託孕烯十一烷酸酯，和依託孕烯十二烷酸酯

(10)

【圖式簡單說明】

圖 1

依託孕烯庚酸酯，依託孕烯壬酸酯，依託孕烯癸酸酯，依託孕烯十一烷酸酯，依託孕烯十二烷酸酯，依託孕烯十三烷酸酯，和依託孕烯十五烷酸酯的化學構造。

圖 2 a

一次肌肉內(IM)注射依託孕烯，依託孕烯庚酸酯，依託孕烯壬酸酯和依託孕烯十一烷酸酯對於雄未經閹割的兔子體內血漿依託孕烯水平之影響。N=3 的平均值和 SEM。

圖 2 b

一次肌肉內(IM)注射依託孕烯庚酸酯，依託孕烯壬酸酯，依託孕烯癸酸酯，依託孕烯十一烷酸酯，依託孕烯十二烷酸酯，依託孕烯十三烷酸酯對於雄未經閹割的兔子體內血漿依託孕烯水平之影響。N=3 的平均值和 SEM。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：新穎之依託孕烯(etonogestrel)酯類
本發明提出新穎之助孕素酯類與其用途。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：NEW ETONOGESTREL ESTERS

The subject invention provides new progestogen esters and uses thereof.

(1)

拾、申請專利範圍

- 1.一種依託孕烯十一烷酸酯。
- 2.一種依託孕烯癸酸酯。
- 3.一種避孕及/或 HRT 套組，其包括一避孕及/或治療有效量的依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯。
- 4.如申請專利範圍第 3 項之套組，其係用於男性避孕及/或男性 HRT。
- 5.如申請專利範圍第 3 項之套組，其係用於女性避孕及/或女性 HRT。
- 6.一種一避孕及/或治療有效量的依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯對於製備避孕及/或 HRT 所用醫藥品之用途。
- 7.如申請專利範圍第 6 項之用途，其中該醫藥品係用於男性避孕及/或男性 HRT。
- 8.如申請專利範圍第 6 項之用途，其中該醫藥品係用於女性避孕及/或女性 HRT。
- 9.一種治療有效量的依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯於製備用於治療及/或預防女性婦科失調症之藥物的用途。
- 10.如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該女性婦科失調症係選自下列的群組：子宮內膜炎，月經過多，月經血崩症，月經前徵候群及痛經。
- 11.一種用於治療及/或預防女性婦科失調症之組套，

(2)

其包含治療有效量的依託孕烯癸酸酯及/或依託孕烯十一烷酸酯及/或依託孕烯十二烷酸酯以有效地治療及/或預防該失調症。

12.如申請專利範圍第 11 項之組套，其中該女性婦科失調症係選自下列的群組：子宮內膜炎，月經過多，月經血崩症，月經前徵候群及痛經。

13.依託孕烯十二烷酸酯。

圖 1

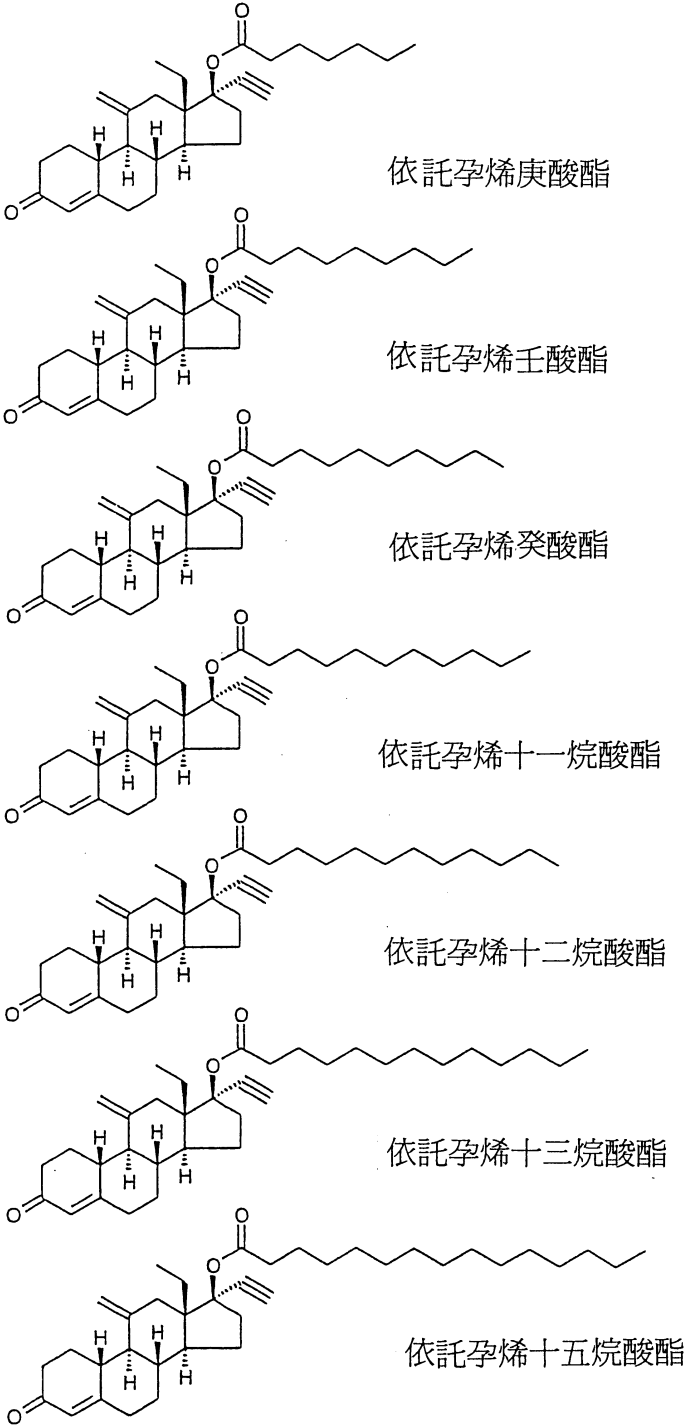


圖 2a

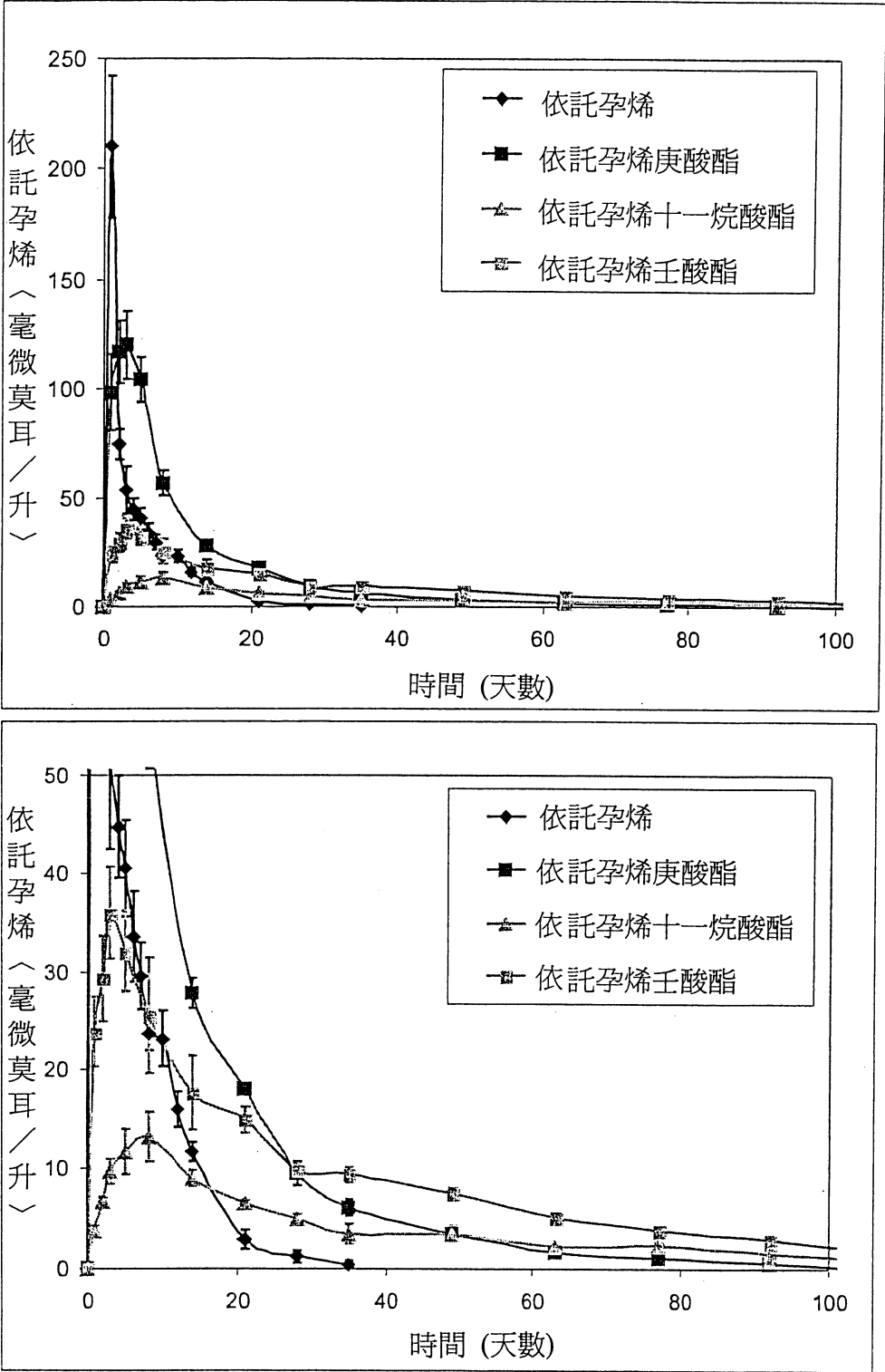
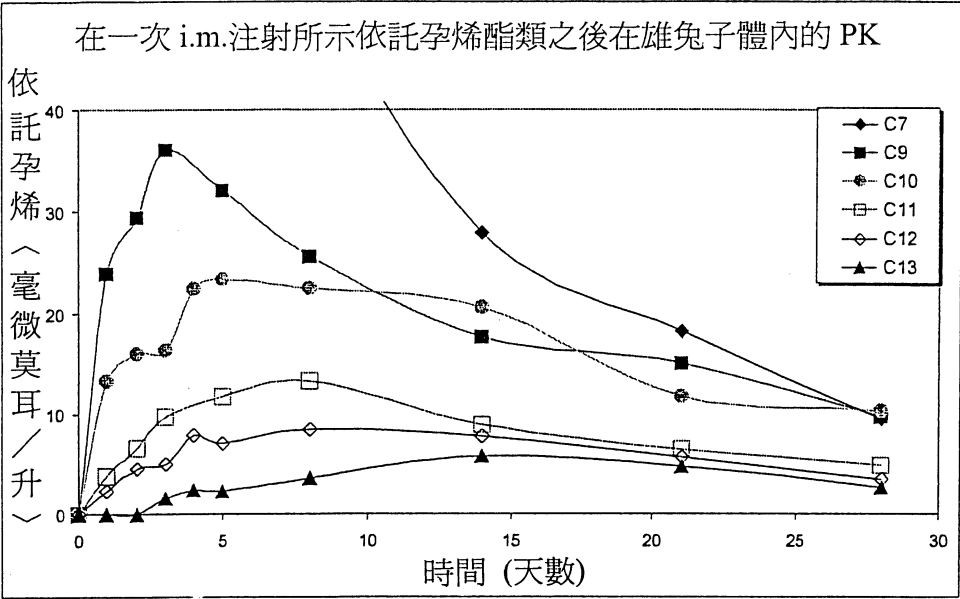


圖 2b



C7 : 依託孕烯庚酸酯

5 C9 : 依託孕烯壬酸酯

C10 : 依託孕烯癸酸酯

C11 : 依託孕烯十一烷酸酯

C12 : 依託孕烯十二烷酸酯

10 C13 : 依託孕烯十三烷酸酯

柒、（一）、本案指定代表圖為：第 1 圖

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無