

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61P 15/00

A61K 31/569

A61K 31/565



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03812365.7

[43] 公开日 2005 年 8 月 17 日

[11] 公开号 CN 1655848A

[22] 申请日 2003.5.22 [21] 申请号 03812365.7

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 30 [33] EP [31] 02077118.4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/050188 2003.5.22

[87] 国际公布 WO2003/101374 英 2003.12.11

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.29

[71] 申请人 阿克佐诺贝尔公司

地址 荷兰阿纳姆

[72] 发明人 H·德尼因斯

H·A·A·万德福尔特 D·莱森

A·J·格罗滕胡伊斯 J·万德劳

[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 郭建新

权利要求书 4 页 说明书 15 页 附图 6 页

[54] 发明名称 新依托孕烯酯的用途

[57] 摘要

本发明提供避孕和/或 HRT 试剂盒, 包含避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15 的长效依托孕烯酯。

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

1、避孕和/或 HRT 试剂盒，包含避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15 的长效依托孕烯酯。

2、根据权利要求 1 的试剂盒，其中该依托孕烯酯是依托孕烯十一烷酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二烷酸酯。

3、根据权利要求 1 或 2 的试剂盒，进一步包含避孕和/或治疗有效量的雄激素酯。

4、根据权利要求 3 的试剂盒，其中所述雄激素酯是 MENT 十一烷酸酯。

5、根据权利要求 4 的试剂盒，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 400mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 25 - 200mg。

6、根据权利要求 5 的试剂盒，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 200mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 100mg。

7、根据权利要求 6 的试剂盒，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 100mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 50mg。

8、根据权利要求 1 或 2 的试剂盒，进一步包含避孕和/或治疗有效量的雌激素。

9、避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15 的长效依托孕

烯酯在制备用于避孕和/或 HRT 的药物中的用途。

10、根据权利要求 9 的用途，其中所述酯是依托孕烯十一烷酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二烷酸酯。

11、避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15 的长效依托孕烯酯与避孕和/或治疗有效量的长效雄激素酯联合在制备用于男性避孕和/或男性 HRT 的药物中的用途。

12、根据权利要求 11 的用途，其中所述依托孕烯酯是依托孕烯十一烷酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二烷酸酯，所述雄激素酯是 MENT 十一烷酸酯。

13、根据权利要求 12 的用途，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 400mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 25 - 200mg。

14、根据权利要求 13 的用途，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 200mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 100mg。

15、根据权利要求 14 的用途，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 100mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 50mg。

16、避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15 的长效依托孕烯酯与避孕和/或治疗有效量的雌激素联合在制备用于女性避孕和/或女性 HRT 的药物中的用途。

17、根据权利要求 16 的用途，其中所述依托孕烯酯是依托孕烯十

一烷酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二烷酸酯。

18、避孕和/或 HRT 的方法，包含对受治疗者给以避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15 的长效依托孕烯酯。

19、根据权利要求 18 的方法，其中所述酯是依托孕烯十一烷酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二烷酸酯。

20、根据权利要求 18 的方法，其中将避孕和/或治疗有效量的长效雄激素酯与依托孕烯酯联合给药。

21、根据权利要求 20 的方法，其中所述依托孕烯酯是依托孕烯十一烷酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二烷酸酯，所述雄激素酯是 MENT 十一烷酸酯。

22、根据权利要求 21 的方法，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 400mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 25 - 200mg。

23、根据权利要求 22 的方法，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 200mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 100mg。

24、根据权利要求 23 的方法，其中 MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 100mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 50mg。

25、根据权利要求 18 或 19 的方法，其中将避孕和/或治疗有效量的雌激素与依托孕烯酯联合给药。

26、避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15 的长效依托孕烯酯在药物制备中的用途，所述药物用于女性妇科学障碍的治疗和/或预防。

27、根据权利要求 26 的用途，其中所述依托孕烯酯是依托孕烯十一烷酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二烷酸酯。

28、根据权利要求 26 或 27 的用途，其中所述女性妇科学障碍选自子宫内膜异位、月经过多、月经频多、经前期综合征和痛经组成的组。

29、治疗和/或预防女性妇科学障碍的方法，包括对女性受治疗者给以治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15 的长效依托孕烯酯，以有效治疗和/或预防所述障碍。

30、根据权利要求 29 的方法，其中所述依托孕烯酯是依托孕烯十一烷酸酯和/或依托孕烯癸酸酯和/或依托孕烯十二烷酸酯。

31、根据权利要求 29 或 30 的方法，其中所述女性妇科学障碍选自子宫内膜异位、月经过多、月经频多、经前期综合征和痛经组成的组。

新依托孕烯酯的用途

发明领域

本发明涉及(男性和女性)避孕、(男性和女性)激素替代疗法(HRT)和妇科学障碍治疗/预防的领域。

背景

男性和女性的避孕方法对世界范围的生殖健康而言是很重要的。

不过,迄今尚无有效果和有效率的男性避孕方法可以利用。

男性避孕寻求通过抑制促性腺素促黄体激素(LH)和促卵泡激素(FSH)而抑制精子发生。这导致睾丸内睾酮的耗尽和精子发生的停止。

孕激素的给药导致垂体促性腺素的剂量依赖性抑制,所以导致睾酮水平的降低和精子发生的可逆抑制。需要一种外源性雄激素以补偿所减少的睾酮水平。按照相同的方式,男性HRT得以实现,导致睾酮被外源性雄激素代替,所述外源性雄激素比内源性睾酮对前列腺更加安全。

孕激素与雄激素一起用作男性避孕剂是已知的(Guerin和Rollet (1988), International Journal of Andrology 11, 187-199)。

不过,尚未提出依托孕烯的特定酯用于男性避孕和男性HRT。

另外，孕激素与雌激素一起用于女性避孕和 HRT 是已知的 (M. Tausk, J.H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986)。

孕激素被广泛用于女性避孕和女性 HRT。在避孕时，孕激素-雌激素组合口服避孕药是最广泛使用的。这样一种组合的给药导致很多效果：它阻滞排卵，它干扰子宫内膜的阶段性发育（这减少成功植入的机会），并且它导致宫颈粘液变得如此之粘，以致它阻碍精子穿入。大多数仅含孕激素的丸剂 (POP) 仅仅致力于最后提到的那种效果。

女性 HRT 致力于内源性雌激素的补充，用于治疗围绝经期与绝经后病症（热潮红、阴道干燥），预防长期雌激素缺乏的症状。后者包括骨质疏松、冠状动脉疾病、泌尿生殖失禁，可能还有阿尔茨海默氏病和结肠直肠癌。长期无节制雌激素给药的缺点是子宫内膜增生的相关性增加，这继而可以增加子宫内膜癌的危险。为此，在长期制度中共同给以孕激素，因为它们能够减少子宫内膜上皮的增殖活性和诱发分泌转化。

不过，尚未提出依托孕烯的特定酯用于女性避孕、女性 HRT 和妇科学障碍的治疗/预防。

本发明描述脂肪链长度为 C7 - C15、优选 C10 - C12 的依托孕烯酯，它们具有良好的药动学行为，使作用持续时间长的孕激素的单剂给药成为可能。

发明概述

本发明提供男性与女性避孕和/或 HRT 试剂盒，包含避孕和/或治

疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15、优选 C10 - C12 的长效依托孕烯酯。

另外，也涉及这些酯在女性妇科学障碍治疗和预防中的用途，所述障碍例如子宫内膜异位、月经过多、月经频多、经前期综合征和痛经。

附图

图 1

依托孕烯庚酸酯、依托孕烯壬酸酯、依托孕烯癸酸酯、依托孕烯十一烷酸酯、依托孕烯十二烷酸酯、依托孕烯十三烷酸酯和依托孕烯十五烷酸酯的化学结构。

图 2a

依托孕烯、依托孕烯庚酸酯、依托孕烯壬酸酯和依托孕烯十一烷酸酯的一次肌肉 (IM) 注射对雄性完整兔中依托孕烯血浆水平的影响。N = 3 的平均值和 SEM。

图 2b

依托孕烯庚酸酯、依托孕烯壬酸酯、依托孕烯癸酸酯、依托孕烯十一烷酸酯、依托孕烯十二烷酸酯、依托孕烯十三烷酸酯的一次肌肉 (IM) 注射对雄性完整兔中依托孕烯血浆水平的影响。N = 3 的平均值和 SEM。

图 3

MENT-十一烷酸酯、MENT-buciclate、睾酮庚酸酯和睾酮十一烷酸酯的化学结构。

图 4

20mg/kg MENT-十一烷酸酯(MENT-U)、MENT-buciclate (MENT-B)、睾酮庚酸酯(TE)和睾酮十一烷酸酯(TU)一次 s.c. 注射对阉割雄性兔血清 MENT 或睾酮(T)的时间依赖性效果。结果为 N = 3 的平均值。

图 5

所示剂量睾酮庚酸酯、睾酮十一烷酸酯和睾酮 buciclate 在一次 IM 注射给雄性性腺机能减退男性之后对血清睾酮血浆水平的药动学。正常血清睾酮范围如虚线所示。从 E. Nieschlag 和 H. M. Behre. 睾酮疗法推导而来。参见: *Andrology, Male reproductive health and dysfunction.*, edited by E. Nieschlag and H. M. Behre, Berlin, Heidelberg and New York: Springer-Verlag, 1997, p. 297-309.

发明的详细说明

本发明提供避孕和/或 HRT 试剂盒, 包含避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15、优选 C10 - C12 的长效依托孕烯酯。

在一种实施方式中, 所述试剂盒进一步包含避孕和/或治疗有效量的雄激素酯, 优选 MENT 十一烷酸酯。

在另一种实施方式中, 所述试剂盒进一步包含避孕和/或治疗有效量的雌激素, 例如美雌醇、乙炔雌二醇、乙炔雌二醇磺酸酯、雌二醇、雌二醇戊酸酯、雌三醇、雌三醇琥珀酸酯、炔雌醚、哌嗪雌酮、雌酮硫酸钠或马烯雌酮硫酸钠。

本发明进一步涵盖避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15、优选 C10 - C12 的长效依托孕烯酯在制备用于避孕和/或 HRT 的药物中的用途。

在一种实施方式中,依托孕烯酯与避孕和/或治疗有效量的长效雄激素酯联合用于制备男性避孕和/或男性 HRT 用药物。长效雄激素酯优选地是 MENT 十一烷酸酯。

在另一种实施方式中,依托孕烯酯与避孕和/或治疗有效量的雌激素联合用于药物的制备,所述药物用于女性避孕和/或女性 HRT 和/或女性妇科学障碍的治疗和/或预防,所述障碍例如子宫内膜异位、月经过多、月经频多、经前期综合征和痛经。

本发明还涵盖避孕和/或 HRT 的方法,包括对受治疗者给以避孕和/或治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15、优选 C10 - C12 的长效依托孕烯酯。

在一种实施方式中,将避孕和/或治疗有效量的长效雄激素酯、优选 MENT 十一烷酸酯与依托孕烯酯联合给药。

在另一种实施方式中,将避孕和/或治疗有效量的雌激素与依托孕烯酯联合给药。

本发明进一步提供治疗和/或预防女性妇科学障碍的方法,包括对女性受治疗者给以治疗有效量的脂肪链长度为 C7 - C15、优选 C10 - C12 的长效依托孕烯酯,以有效治疗和/或预防该障碍。

在本发明的上述方面,MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 400mg,依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 25 - 200mg。

在一种优选的实施方式中,MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 200mg,依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 50 - 100mg。

在一个特别优选的实施方式中，MENT 十一烷酸酯的避孕和/或治疗有效量是 100mg，依托孕烯酯的避孕和/或治疗有效量是 50mg。

孕激素和睾酮酯可以这样制备，将其溶于适量油性介质，例如花生油、油酸、蓖麻油、十一烷酸乙酯、杏仁油、芝麻油、椰子油、橄榄油、大豆油、(纯化)甘油三酯、丙二醇酯、油酸乙酯等，包括油的混合物。能够被溶解的酯的量因每种所选择的介质而异，但是一般将在 100 - 400mg 范围内。优选的油是花生油或十一烷酸乙酯。

如果需要的话，可以向溶液加入常用于注射流体的添加剂。适合的添加剂是本领域技术人员已知的。可能的添加剂包括起到降低制剂粘度作用的液体，例如苯甲醇、苯甲酸苄基酯、丙酸苄基酯、油酸乙酯或十一烷酸乙酯。

本发明化合物可以主要经由为技术人员可用的适合途径给药。

在口服给药的情况下，涉及固体剂量单元，例如片剂或胶囊剂。本发明化合物可以用药学上可接受的载体制成制剂，例如标准参考文献所述：Gennaro 等，*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 尤其参见第 5 部分：Pharmaceutical Manufacturing)。本发明化合物和药学上可接受的载体可以被压制成固体剂量单元，例如丸剂、片剂，或者被加工成胶囊剂或栓剂。借助药学上适合的液体，化合物也可以作为注射制备物以溶液、悬液、乳液的形式应用，或者作为喷雾剂应用，例如鼻用喷雾剂。就制备剂量单元而言，例如片剂，涉及常规添加剂的使用，例如填充剂、着色剂、聚合粘合剂、润滑剂、流动增强剂、助流剂等。一般而言，可以使用不干扰活性化合物的功能的任何药学上可接受的添加剂。本发明化合物还可以被包括在植入物、阴道环、贴剂、凝胶剂等中。

可与组合物一起给药的适当载体包括乳糖、淀粉、纤维素衍生物等，或者它们的混合物，适量使用。

所要给药的本发明化合物或其药物组合物的给药剂量与制度将依赖于所要达到的治疗效果，将因给药途径和接受给药的个别受治疗者的年龄与条件和/或其中使用它的特定避孕或 HRT 制度而异。典型的剂量是 0.001 - 5mg/kg 体重。

下列实施例进一步描述本发明，它们决不打算限制所要求保护的发明的范围。

实施例

实施例 1 - 依托孕烯 C7、C9、C10、C11、C12 和 C13 酯在兔中的动力学

制备下列依托孕烯酯，在兔中进行试验：

- 依托孕烯庚酸酯
- 依托孕烯壬酸酯
- 依托孕烯癸酸酯
- 依托孕烯十一烷酸酯
- 依托孕烯十二烷酸酯
- 依托孕烯十三烷酸酯

也制备了依托孕烯十五烷酸酯。

图 1 显示这些化合物的化学结构。

作为参照，依托孕烯也包括在内。

依托孕烯酯的制备

从醇制备酯的一般方法可以参见例如 Greene, T.W. 等, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (第三版)。从叔醇（象依托孕烯）制备酯可以借助若干技术来实现，例如：

1) 叔醇、羧酸、三氟乙酸-酸酐, DE 1013284 (1956); 2) 叔醇、酰氯、吡啶, Watson, T.G. 等, Steroids 41, 255 (1983); 3) 叔醇、酰氯、TlOEt: Shafiee, A. 等, Steroids 41, 349 (1983); 4) 叔醇、羧酸-酸酐、TsOH、苯, Johnson, A.L., Steroids, 20, 263 (1972); 和 5) 叔醇、羧酸-酸酐、DMAP、CH₂Cl₂, Shafiee, A. 等, Steroids 41, 349 (1983)。

(17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代壬基) 氧基]-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯壬酸酯) 的制备

a) 将壬酸 (1.95 g) 的无水甲苯 (8 ml) 溶液冷却至 0°C, 用三氟乙酸酐 (2.6 g) 处理。搅拌 30 分钟后, 加入 (17 α)-13-乙基-17-羟基-11-亚甲基-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯, 2.0 g) 的无水甲苯 (15 ml) 溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 17 小时。将反应混合物用水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。残余物经过柱色谱纯化 (甲苯/乙酸乙酯 95:5)。将产物 (2.08 g) 溶于乙酸乙酯 (40 ml), 冷却至 0°C, 与氢氧化钠水溶液 (1 M, 13 ml) 搅拌 2 小时。混合物用乙酸乙酯萃取; 合并有机相, 用冰冷的氢氧化钠水溶液 (1 M)、水和盐水洗涤, 干燥, 在减压下浓缩。柱色谱处理得到 (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代壬基) 氧基]-18, 19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (1.25 g)。¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85

(bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.8, 9.5$ 和 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 2.69–2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。测量质量 $[M+H]^+$ 465.3358。计算质量 $[M+H]^+$ 465.3363。

按照类似于上述工艺的方式, 制备了依托孕烯庚酸酯、依托孕烯癸酸酯、依托孕烯十一烷酸酯、依托孕烯十二烷酸酯、依托孕烯十三烷酸酯和依托孕烯十五烷酸酯:

b) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代庚基) 氧基]-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯庚酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.8, 9.5$ 和 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.68–2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.24 (m), 1.15 (m, 1H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。测量质量 $[M+H]^+$ 437.3027。计算质量 $[M+H]^+$ 437.3050。

c) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代癸基) 氧基]-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯癸酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.84 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.67–2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.21 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。测量质量 $[M+H]^+$ 479.3508。计算质量 $[M+H]^+$ 479.3519。

d) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代十一烷基) 氧基]-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯十一烷酸酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (ddd, 1H, $J = 14.8, 9.5$ 和 6.3 Hz), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.68–2.18 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90–1.21 (m),

1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。测量质量 $[M+H]^+$ 493.3664。计算质量 $[M+H]^+$ 493.3676。

e) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代十二烷基) 氧基]-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯十二烷酸酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。测量质量 $[M+H]^+$ 507.3829。计算质量 $[M+H]^+$ 507.3832。

f) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代十三烷基) 氧基]-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯十三烷酸酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.65-2.18 (m), 2.64 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。测量质量 $[M+H]^+$ 521.4007。计算质量 $[M+H]^+$ 521.3989。

g) (17 α)-13-乙基-11-亚甲基-17-[[(1-氧代十五烷基) 氧基]-18,19-二去甲孕-4-烯-20-炔-3-酮 (依托孕烯十五烷酸酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5.89 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 2.65-2.19 (m), 2.63 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90-1.20 (m), 1.15 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz)。测量质量 $[M+H]^+$ 549.4278。计算质量 $[M+H]^+$ 549.4302。

兔中的药动学研究

就肠胃外用药后不同依托孕烯酯的药动学行为测定而言, 在阉割兔模型中选择 i.m. 用药代替 s.c.。简而言之, 按 20 mg/kg 向兔子注射一次 (第 1 天) 所示依托孕烯酯的花生油溶液 (浓度 40 mg/ml)。在第 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、21、28、35、49、63、

77、92、106、120 和 133 天，从耳动脉收集血液在含有 EDTA 的试管中。制备 EDTA 血浆 (1500 g, 15 min)，贮存在 -20°C 下。利用 LC-MSMS，测定这些样品中的母体化合物（依托孕烯）的量。这种新测定法的下限是 0.5 nmol/l ，得到 $0 - 250\text{ nmol/l}$ 的线性曲线，相关系数为 0.9998。

如图 2a 所示，依托孕烯本身导致非常高的峰水平 (200 nmol/l)，在 28 天内下降至 1 nmol/l 以下的依托孕烯水平。依托孕烯庚酸酯也引起高的依托孕烯初始峰水平 (120 nmol/l)。依托孕烯壬酸酯引起较低的峰水平，依托孕烯血清水平长时间维持在 1 nmol/l 以上。与图 2a 中的其他两种酯相比，依托孕烯十一烷酸酯引起在初始峰水平（八天后最大值为 13 nmol/l ）与作用持续时间（超过 92 天在 1 nmol/l 以上）之间的最佳平衡。

如图 2b 所示，依托孕烯癸酸酯在 5 天后产生 24 nmol/l 的初始峰水平，而依托孕烯十二烷酸酯在 8 天后产生 9 nmol/l 的初始峰水平。利用依托孕烯十三烷酸酯，没有观察到初始依托孕烯水平。

从图 2a 和 2b 可以看到，优选的依托孕烯酯是依托孕烯癸酸酯、依托孕烯十一烷酸酯和依托孕烯十二烷酸酯。

实施例 2 - 两种 MENT 酯在兔中的药理学

比较 MENT 十一烷酸酯和 MENT-buciclate 与睾酮庚酸酯和睾酮十一烷酸酯的药理学行为。

图 3 显示这些雄激素酯的化学结构。

MENT 十一烷酸酯本质上是如 WO 99/67271 所述制备的。MENT-buciclate 是如 WO 99/67270 所述制备的。睾酮庚酸酯和十一烷酸酯在商业上可从 Diosynth, Oss, the Netherlands 获得。

兔中的药理学研究

就不同雄激素酯在 s. c. 用药后的药动学行为的测定而言, 选择阉割兔模型作为与人类最相似的模型。简而言之, 向兔注射一次 (第 1 天) 20mg/kg 所示雄激素酯的花生油溶液 (浓度 100mg/ml)。在第 2、3、4、5、8、15、22、36、44 和 58 天, 从耳动脉收集血液在含有 EDTA 的试管中。制备 EDTA 血浆 (1500g, 15min), 贮存在 -20°C 下。利用 LC-MSMS, 测定这些样品中的母体化合物 (睾酮或 MENT) 的量。这种新测定法的下限是 2 nmol/l, 得到 0 - 500 nmol/l 的线性曲线, 相关系数为 0.9998。

如图 4 所示, MENT 十一烷酸酯和 MENT-buciclate 都见到所释放的 MENT 的药动学行为类似于参照化合物睾酮十一烷酸酯关于所释放的睾酮。睾酮庚酸酯在注射后 2 天导致高的睾酮峰。

因而在兔中, 一方面两种 MENT 酯没有观察到 MENT 的最初上升, 另一方面观察到 MENT 的延长释放, 提示了药动学行为比目前的标准睾酮庚酸酯更加优化。

在人类中, 利用睾酮十一烷酸酯获得最佳的药动学: 最初释放低, 并且稳态水平持续时间长 (图 5)。由于在兔中两种 MENT 酯的药动学行为与睾酮十一烷酸酯非常相似 (图 4), 预期两种 MENT 酯在人类中也有最佳的药动学。

实施例 3 - MENT 十一烷酸酯和依托孕烯十一烷酸酯在不同溶剂中的溶解度和粘度

为了测定 MENT 十一烷酸酯和依托孕烯十一烷酸酯的溶解度和粘度, 使用四种不同的溶剂:

- 十一烷酸乙酯
- 十一烷酸乙酯 + 50% 苯甲酸苄基酯
- 花生油

- 花生油 + 50%苯甲酸苄基酯

使用这些溶剂制备下列溶液:

- 在不同溶剂中的 100 mg/ml 依托孕烯十一烷酸酯
- 在不同溶剂中的 50 mg/ml 依托孕烯十一烷酸酯
- 在不同溶剂中的 200 mg/ml MENT 十一烷酸酯
- 在不同溶剂中的 100 mg/ml MENT 十一烷酸酯
- 在不同溶剂中的 50 mg/ml 依托孕烯十一烷酸酯 + 100 mg/ml MENT 十一烷酸酯

向 50 克苯甲酸苄基酯加入 50 克十一烷酸乙酯或花生油, 制备两种混合溶剂。使十一烷酸乙酯 + 50%苯甲酸苄基酯溶液经过 0.22 μm Durapore 滤器过滤, 得到澄清的无色溶液。花生油 + 50%苯甲酸苄基酯不经过过滤。

肉眼测定化合物在溶剂中的溶解度。利用 Brookfield DV-III 型测定粘度。利用 Mettler Toledo DA-100M 密度计测定溶液的密度。

表 1: 溶剂的外观、粘度和密度

溶剂	外观	粘度	密度
十一烷酸乙酯	澄清无色溶液	2.6	0.861
十一烷酸乙酯 + 50%苯甲酸苄基酯	澄清无色溶液	3.9	0.975
花生油	澄清淡黄色溶液	64.1	0.913
花生油 + 50%苯甲酸苄基酯	澄清淡黄色溶液	22.9	1.007
苯甲酸苄基酯	澄清淡黄色溶液	8.5	1.117

十一烷酸乙酯、十一烷酸乙酯 + 50%苯甲酸苄基酯和花生油 + 50%苯甲酸苄基酯溶液不需要加热。为了在花生油中溶解 200mg/ml MENT 十一烷酸酯, 加热至大约 50°C 是有必要的。

在不同的溶剂中所测试的浓度是100 mg/ml 依托孕烯十一烷酸酯、200 mg/ml MENT 十一烷酸酯和 50 mg/ml 依托孕烯十一烷酸酯 + 100 mg/ml MENT 十一烷酸酯。结果总结在表 2 中。

表 2: 最终溶液的外观、粘度和密度

溶剂	依托孕烯十一烷酸酯 (mg/ml)	MENT 十一烷酸酯 (mg/ml)	外观	粘度 (cps)	密度 (g/ml)
十一烷酸乙酯	50	-	澄清无色溶液	3.2	0.870
	-	100	澄清无色溶液	4.0	0.879
	50	100	澄清无色溶液	4.4	0.886
十一烷酸乙酯 + 50% 苯甲酸苄基酯	50	-	澄清无色溶液	4.7	0.978
	-	100	澄清无色溶液	6.1	0.979
	50	100	澄清无色溶液	7.0	0.979
花生油	50	-	澄清淡黄色溶液	76.6	0.919
	-	100	澄清淡黄色溶液	97.2	0.924
	50	100	澄清淡黄色溶液	99.7	0.935
花生油 + 50% 苯甲酸苄基酯	50	-	澄清淡黄色溶液	28.1	1.006
	-	100	澄清淡黄色溶液	35.0	1.009
	50	100	澄清淡黄色溶液	39.1	1.008

依托孕烯十一烷酸酯和 MENT 十一烷酸酯的组合用肉眼溶解在全部四种供试溶剂中，所需浓度为 50 mg/ml 依托孕烯十一烷酸酯和 100 mg/ml MENT 十一烷酸酯。依托孕烯十一烷酸酯和 MENT 十一烷酸酯两者都能在两倍于所需浓度下溶解在全部四种供试溶剂中。当 50 mg/ml 依托孕烯十一烷酸酯和 100 mg/ml MENT 十一烷酸酯溶于全部四种溶剂时，在室温下没有发生沉淀。

十一烷酸乙酯和十一烷酸乙酯 + 50% 苯甲酸苄基酯的粘度显著低

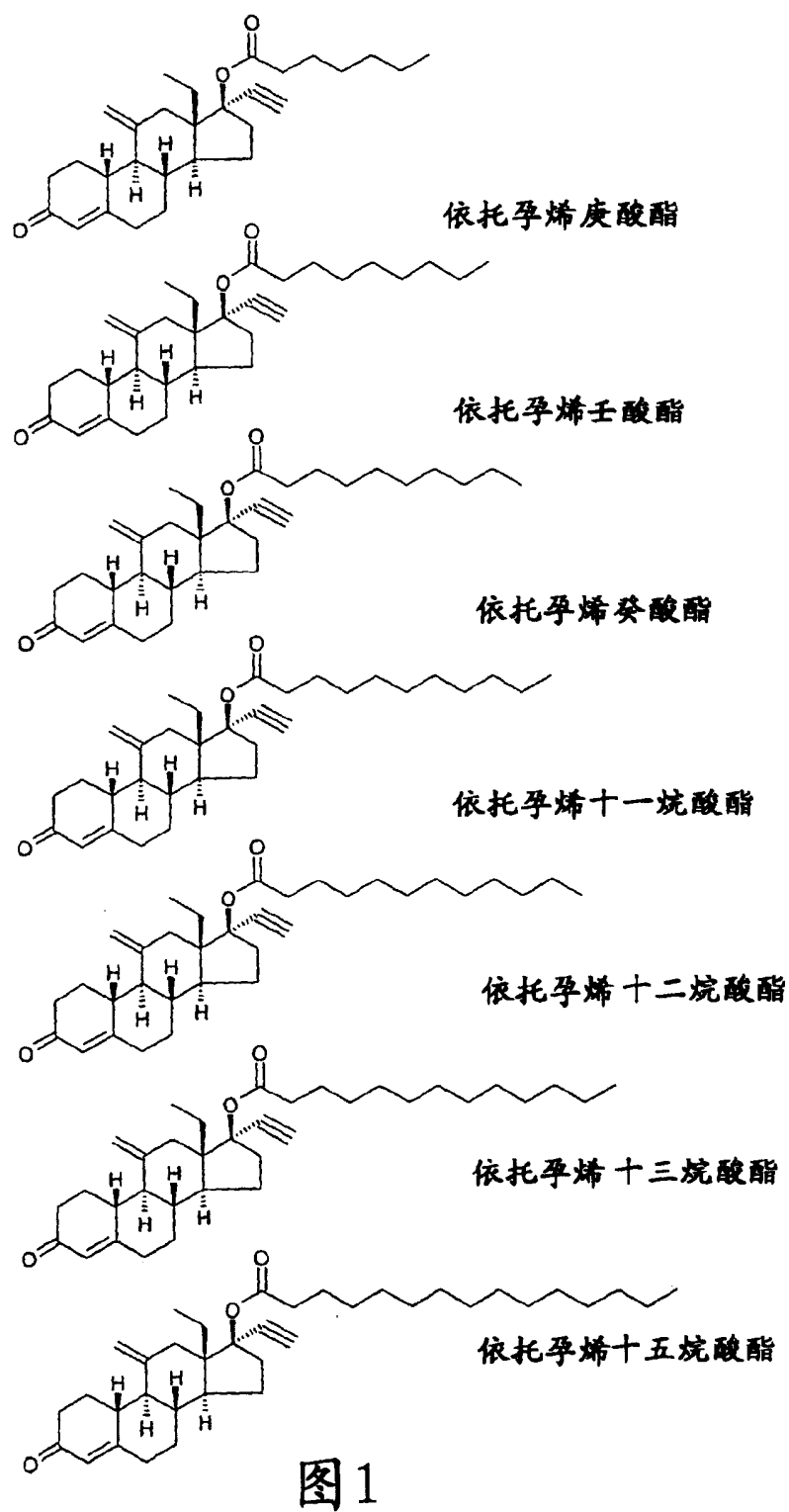
于花生油和花生油 + 50%苯甲酸苄基酯的粘度。所需制剂 50 mg/ml 依托孕烯十一烷酸酯 + 100 mg/ml MENT 十一烷酸酯在四种不同溶剂中的粘度以十一烷酸乙酯溶液为最低 (4 cps), 随后是十一烷酸乙酯 + 50%苯甲酸苄基酯 (7 cps) 和花生油 + 50%苯甲酸苄基酯溶液 (39 cps)。花生油溶液的粘度显著高于其他溶液的粘度 (100 cps)。

实施例 4 - 依托孕烯酯对雄性的药理作用

评价依托孕烯酯对雄性的药理作用, 即抑制兔中内源性睾酮的活性, 如 *Wu, F. C., Balasubramanian, R., Mulders, T. M. and Coelingh-Bennink H. J., Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism, J. Clin. Endocrinol. Metab 84 (1): 112-122, 1999.* 简而言之, 将监测不同依托孕烯酯一次 sc/im 注射对成熟雄性兔第 7 天血清睾酮的影响。

实施例 5 - 依托孕烯酯对雌性的药理作用

在经典的 Clauberg 试验中测试依托孕烯酯对雌性的药理作用。简而言之, 将未成熟雌性兔用雌二醇预处理 8 天, 再用不同依托孕烯酯 sc/im 处理一次 (第 8 天下午)。在第 13 天下午进行尸检, 按照 *McPhail 等, The assay of progestin. J. of Physiology, 1934, 83: 145-156* 对子宫切片评价孕激素活性。



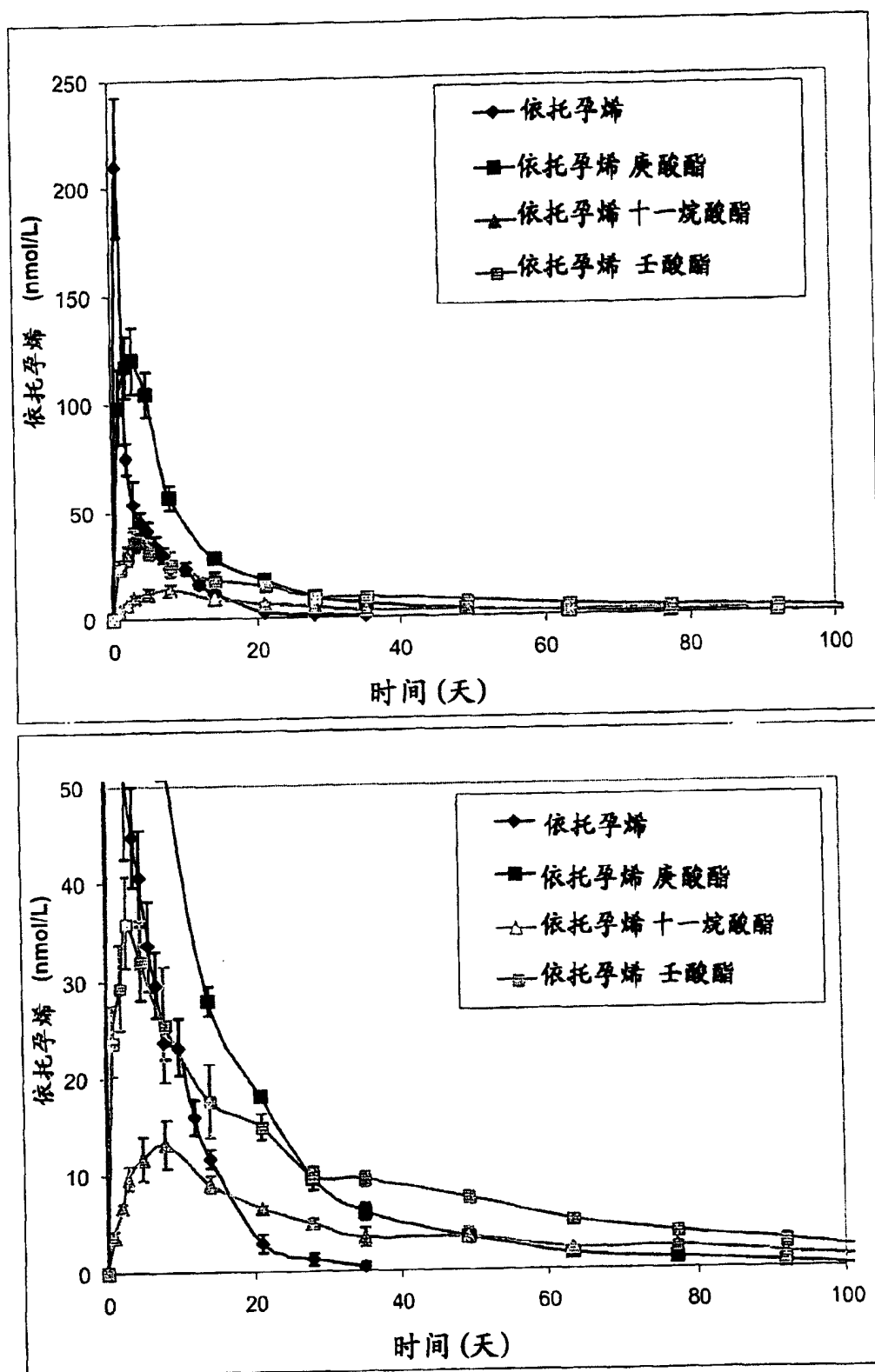
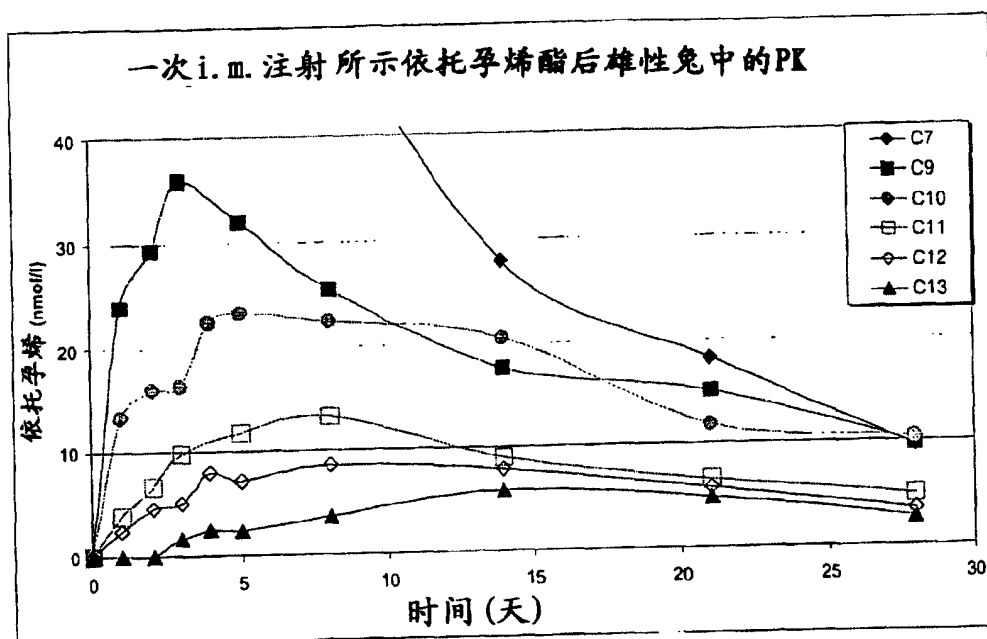


图 2a



- C7: 依托孕烯 庚酸酯
 C9: 依托孕烯 壬酸酯
 C10: 依托孕烯 癸酸酯
 C11: 依托孕烯 十一烷酸酯
 C12: 依托孕烯 十二烷酸酯
 C13: 依托孕烯 十三烷酸酯

图2b

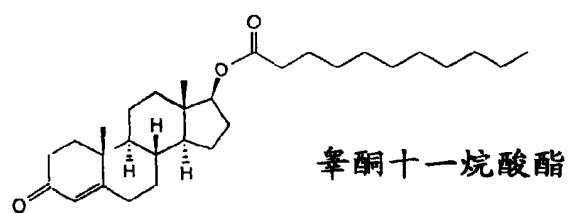
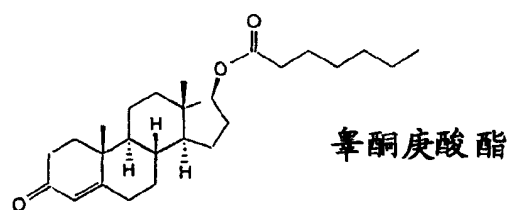
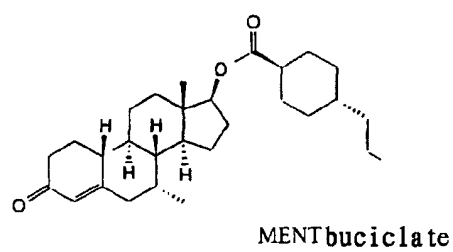
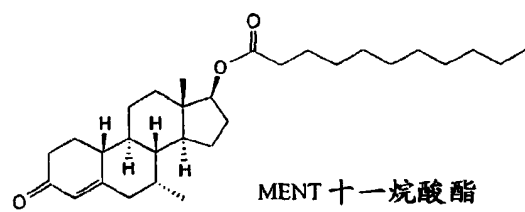


图 3

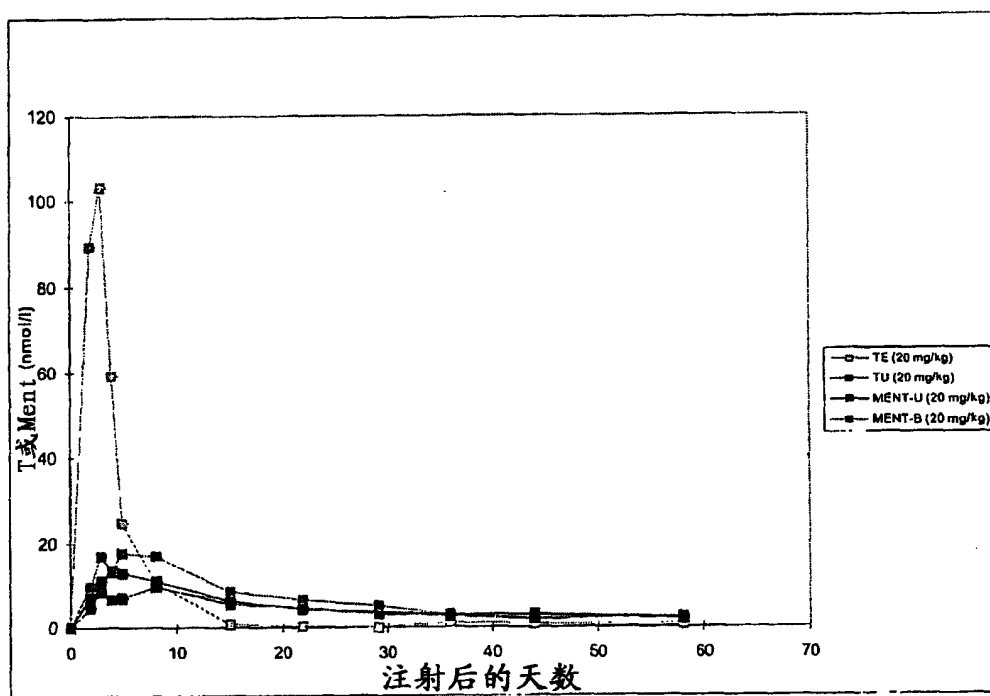


图 4

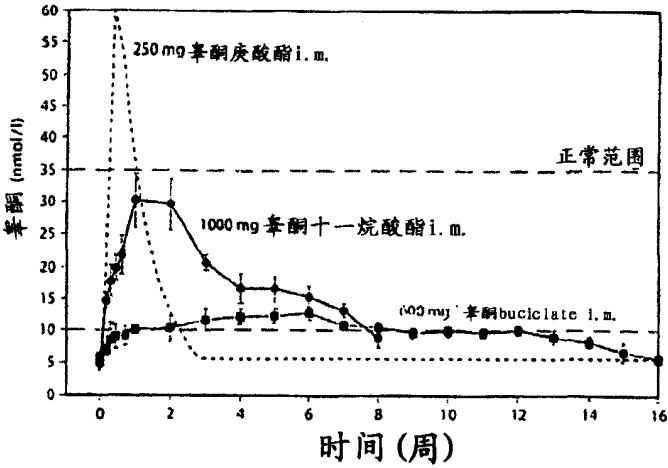


图5