

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Übersetzung der geänderten
europäischen Patentschrift

97 EP 0 639 970 B 2

10 DE 693 16 747 T 3

51 Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/00
A 61 K 31/565
A 61 K 31/57
A 61 K 31/575
A 61 K 31/58

21	Deutsches Aktenzeichen:	693 16 747.5
86	PCT-Aktenzeichen:	PCT/EP93/01181
96	Europäisches Aktenzeichen:	93 909 968.5
87	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 93/23020
86	PCT-Anmeldetag:	12. 5. 1993
97	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	25. 11. 1993
97	Erstveröffentlichung durch das EPA:	1. 3. 1995
97	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	28. 1. 1998
97	Veröffentlichungstag des geänderten Patents beim EPA:	6. 11. 2002
47	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	10. 4. 2003

30 Unionspriorität:

4216003	12. 05. 1992	DE
4216004	12. 05. 1992	DE

73 Patentinhaber:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

74 Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

84 Benannte Vertragsstaaten:

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

72 Erfinder:

CHWALISZ, Krzysztof, Dr., D-13503 Berlin, DE;
SCHMIDT-GOLLWITZER, Karin, Prof. Dr., D-14109
Berlin, DE; OTTOW, Eckhard, Dr., D-12203 Berlin,
DE; KLAR, Ulrich, Dr., D-13503 Berlin, DE; MICHNA,
Horst, Dr., D-14089 Berlin, DE; Elger, Walter, Dr.,
D-14195 Berlin, DE

54 VERHUETUNGSVERFAHREN MITTELS KOMPETITIVE PROGESTRONANTAGONISTEN UND AEHNLICHE NEUE
VERBINDUNGEN

Die berichtigte Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 4 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber
eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 693 16 747 T 3

DE 693 16 747 T 3

geringer ist als die Dosierung welche mit jeglicher Ovulation interferiert, welche andererseits während dieser Zeitperiode bereits stattgefunden haben kann.

Die oben beschriebene Verwendung der kompetitiven Progesteron-Antagonisten wird durch eine Reihe von Tests unter Beweis gestellt, welche mit Onapriston [11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on; EP-A-0 129 499], einem typischen kompetitiven Progesteron-Antagonisten, in bezug auf erwachsene weibliche Hutaaffen (*Macaca radiata*) durchgeführt wurde.

Die Testdurchführung ist wie folgt:

Hut-(Bonnet-) Affen:	erwachsene weibliche Tiere Körpergewicht 3,5 - 4,5 kg
Gruppen behandelt mit Onapriston (N = 3):	5 mg und 10 mg pro Tier pro Gruppe subkutan auf Ölbasis (Benzyl benzoat/Rhizinusöl 1 : 10)
Beginn der Behandlung und Behandlungsdiagramm:	Tag 1 des Menstruationszyklus, dann Verabreichung in einwöchigen Intervallen
Behandlungsdauer:	2 Zyklen
Transportmittel-Kontrolle (N = 3):	1 ml
Entnahme von Blutproben:	1 x täglich während der ersten 10 Tage des jeweiligen Menstruationszyklus, dann alle 2 Tage; ebenfalls im Zyklus vor und nach der Behandlung
Endometriale Histologie:	Die Biopsien wurden unter Ketaminanästhesie durchgeführt (10 mg/kg Körpergewicht) am Tag 20 des zweiten Zyklus, d.h. nach 7 Verabreichungen des Progesteron-Antagonisten.
Hormonale Bestimmungen:	Progesteron und Estradiol wurden mit einem Radioimmuno-Test (RIA) bestimmt.

Beobachtungen in bezug auf die Veränderungen des Endometriums und des Hormonspiegels:

Tabelle 1 zeigt, dass sich sowohl die Länge des Zyklus als auch die Menstruationsperiode im Vergleich zur Kontrollgruppe durch die Behandlung gemäss der Erfindung nicht verändert.

Die Estradiol- und Progesteronspiegel zeigen deutlich, dass die Follikelbildung und Ovulation in allen Tieren normal stattgefunden hat: Normaler präovulatorer Estradiol-Peak, normaler Progesteronspiegel in der lutealen Phase (Fig. 1).

Die Histologie zeigt, dass im Gegensatz zu Vergleichstieren, das Endometrium in beiden Behandlungsgruppen atrophiert wurde. Ganz besonders wurden die endometrialen Drüsen beeinträchtigt: Atrophische und inaktive Drüsen mit einem Anstieg des stromalen Gewebes.

Tabelle 1: Wirkung des Transportmittels (Vehikels) auf Onapriston in bezug auf die ganze Länge des Menstruationszyklus (MZ) und der Menstruationsperiode (MP) von Hutaaffen*

	<u>Vorbehandlungs-</u> <u>zyklus</u>		<u>Behandlungs-</u> <u>zyklus 1</u>		<u>Behandlungs-</u> <u>zyklus 2</u>		<u>Nachbehandlungs-</u> <u>zyklus</u>	
	Länge des MZ (Tage)	Länge des MP (Tage)	Länge des MZ (Tage)	Länge des MP (Tage)	Länge des MZ (Tage)	Länge des MP (Tage)	Länge des MZ (Tage)	Länge des MP (Tage)
Gruppe 1 (Transportmittel)								
96	27	2	25	3	28	2	27	2
126	25	1	24	2	26	2	24	2
204	29	3	28	2	30	3	27	3
Gruppe 2 (5 mg/Woche)								
246	26	4	24	2	39	5	27	4
232	28	1	27	1	29	1	31	3
250	24	3	26	1	26	1	27	4
Gruppe 3 (10 mg/Woche)								
208	26	4	25	3	53	1	26	4
210	24	2	26	1	25	1	48	1
180	30	3	28	1	28	2	27	3

* Für zwei Ovulationszyklen, in welcher die Blutung nach dem ersten Zyklus gering war.

Die oben beschriebenen Beobachtungen zeigen klar, dass die kompetitiven Progesteron-Antagonisten für die Schwangerschaftsverhütung (Implantationshemmung) bei individuellen Dosierungen, welche einen Nicht-ovaluations-

5 hemmenden Effekt genauso wie einen Nicht-abtreibenden Effekt in jeder einzelnen Dosierungseinheit aufweisen, geeignet sind, vorausgesetzt die Verabreichung der Dosierungseinheiten findet vor und gegebenenfalls auch nach der Ovulation innerhalb von jedem Menstruationszyklus statt.

10 Als kompetitive Progesteron-Antagonisten sind alle Verbindungen geeignet, welche eine grosse Affinität zum Gestagen-Rezeptor (Progesteron-Rezeptor) aufweisen, und von sich aus keine Gestagen-Aktivität aufweisen. Zum Beispiel sind die folgenden Steroide geeignet:

11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on und

20 11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 α β -hydroxy-17 α -propinyl-D-homo-4,9(10),16-estradien-3-on (alle offenbart in EP-A-0 057 115);

11 β -p-Methoxyphenyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on (Steroide 37 (1981), 361-382), und

25 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A 0 190 759); und

die 11 β -Aryl-14 β -estradiene und Estradiene, welche in EP-A 0 277 676 beschrieben sind, die 19,11 β -verbrückten Steroide, welche Gegenstand von US 5,095,129

30 sind, die 11 β -Aryl-6-alkyl (oder 6-Alkenyl oder 6-Alkinyl)-estradiene und Pregnadiene, welche aus EP-A 0 289 073 bekannt sind und die 11 β -Aryl-7-methyl (oder 7-Ethyl)-estradiene, welche aus EP-A 0 321 010 bekannt sind, sowie auch die 10 β -H Steroide aus EP-A 0 404 283.

35 Diese Liste ist nicht vollständig, da andere kompetitive Progesteron-Antagonisten, welche in den oben erwähnten

Publikationen sowie in nicht erwähnten Publikationen genannt wurden, ebenfalls geeignet sind.

Für die Verwendung gemäss dieser Erfindung sind ganz besonders diejenigen kompetitiven Progesteron-Antagonisten geeignet, welche in peripheral selektiver Weise wirksam sind, d.h. in welchen die endometriale Wirkung ausgeprägt ist, bei Dosierungen in welchen im besten Fall nur ein geringer zentraler Effekt auf die hypophysial-ovarielle Achse beobachtet wird.

10 Solche kompetitiven Progesteron-Antagonisten können ebenfalls als dissoziiert bezeichnet werden, da bei spezifischer Schwelldosierung Veränderungen des Endometriums beobachtet werden, die Ovulation (zentraler Effekt) aber nicht gehemmt wird. Das Verhältnis von
15 ovulationshemmender und implantationshemmender Dosierung (Dissoziationsfaktor) kann als Mass für die Dissoziation verwendet werden. Es variiert in Funktion der Spezies und liegt, für die Verwendung gemäss der vorliegenden Erfindung, bei etwa 30 oder mehr für dissoziierte kompetitive
20 Progesteron-Antagonisten (bei Ratten nach peroraler Verabreichung).

Der Vorteil von dissoziierten kompetitiven Progesteron-Antagonisten, welche gemäss dieser vorliegenden Erfindung verwendet werden, liegt im Umstand, dass
25 sie bei höheren Dosierungen zur Sicherstellung der Erreichung der notwendigen endometrialen Wirkungen verabreicht werden können, ohne dass die Ovulation gehemmt wird; d.h. der "normale" Ablauf des Menstruationszyklus wird aufrecht erhalten. Die kompetitiven Progesteron-Antagonisten
30 können z.B. lokal, topisch, enteral, transdermal oder parenteral verabreicht werden. Die orale Verabreichung ist besonders bevorzugt.

Für die bevorzugte orale Verabreichung sind ganz besonders Tabletten, beschichtete Tabletten, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen geeignet, welche
35 in der üblichen Weise mit Zusatzstoffen und in Galenika üblichen Transportmitteln hergestellt werden können. Für

die lokale oder topische Verwendung sind z.B. vaginale Zäpfchen, vaginale Gele, Implantate, vaginale Ringe oder transdermale Systeme, wie etwa Hautpflaster, geeignet. Ebenfalls sind vaginale Ringe möglich, welche nach einem bestimmten Zeitpunkt ab der Verabreichung wieder entfernt werden können, z.B. nach der Verabreichung über 14 Tage, und wieder zu Beginn des nächsten Verabreichungsintervalls eingeführt werden.

Eine typische Dosierungseinheit enthält etwa 0,25 bis 0,50 mg 11β -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]- 17α -hydroxy- 17β -(3-hydroxypropyl)- 13α -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen kompetitiven Progesteron-Antagonisten.

Wenn die Verabreichung des pharmazeutischen Wirkstoffes, welcher gemäss der vorliegenden Erfindung hergestellt wird, durch ein Implantat stattfindet, einem vaginalen Ring oder einem transdermalen System, so sind derartige Verabreichungssysteme so auszulegen, dass eine tägliche Freisetzung einer Dosis des kompetitiven Progesteron-Antagonisten in einem Bereich von 0,25 - 50 mg stattfinden kann. Die Dosierung eines zu verabreichenden kompetitiven Progesteron-Antagonisten gemäss der vorliegenden Erfindung liegt unterhalb sowohl des ovulationshemmenden, als auch des abortionsinduzierenden Dosierungsbereiches des fraglichen Progesteron-Antagonisten.

Allgemein werden 0,25 - 20 mg pro einmaliger Dosierung verabreicht; ganz besonders und spezifisch in der Verwendung von peripheralen selektiven kompetitiven Progesteron-Antagonisten können 0,5 - 50 mg als einmalige Verabreichung dosiert werden, da die peripheral selektiven Substanzen eine wesentlich höhere Dosierung erlauben, ohne dass daraus eine Ovulationshemmung resultiert. Der Begriff "einmalige Dosierung" oder "Verabreichung" schliesst ein Verabreichungssystem ein, welches kontinuierlich den kompetitiven Progesteron-Antagonisten mit ei-

ner Geschwindigkeit freisetzt, entsprechend 0,25 - 20 mg täglich oder 0,5 - 50 mg als Einheitsdosis.

Ohne weitere Ausführungen wird angenommen, dass der Fachmann, welcher die vorstehende Beschreibung verwendet, die gegenwärtige Erfindung in ihrem vollsten Umfang benutzen kann. Die folgenden, besonders bevorzugten Ausführungsformen sind daher lediglich als veranschaulichend auszulegen, jedoch nicht als beschränkend auf die Gesamtoffenbarung in irgendeiner Art und Weise zu sehen.

Vorstehend und in den folgenden Beispielen sind alle Temperaturen unkorrigiert in °C angegeben oder ansonsten entsprechend bezeichnet, sämtliche Teile und %-Anteile sind auf das Gewicht bezogen.

Die gesamten Offenbarungen aller Anmeldungen, Patente und Publikationen, sofern sie oben oder unten zitiert wurden, und der deutschen Prioritätsanmeldungen P 42 16 003.0 und P 42 16 004.9 sind hier durch Referenz eingeschlossen.

VORBEREITENDES BEISPIEL 1

11 β ,19-[4-(4-Cyanophenyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on

a) 3,3-Dimethyltrimethylenedioxy-11 β ,19-(4-nonafluoro-butylsulfonyloxy-o-phenylen)-androstan-5 α ,17 β -diol

50 g 3,3-Dimethyltrimethylenedioxy-11 β ,19-(4-hydroxy-o-phenylen)-androstan-5 α ,17 β -diol (Beispiel 18a der PCT-Anmeldung PCT/DE88/00150 dessen Offenbarung hier als Referenz eingeschlossen ist) werden unter Schutzgas in 1,75 l Tetrahydrofuran (leicht getrübe Lösung) aufgelöst und bei 0° C mit 71,3 ml n-Butyllithium-Lösung (1,6 m in Hexan) vermischt. Nach 30 Minuten rühren, werden 22,8 ml 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluoro-1-butansulfonylfluorid (~90%) eingefüllt. Nach einer Stunde Rühren mit einer Eisbadkühlung, wird die Reaktionsmischung in gesättigte Natriumbikarbonatlösung eingerührt und während ei-

ner weiteren Stunde intensiv gerührt. Anschliessend, nachdem Ethylacetat zugefügt wurde, wird die wässrige Phase abgetrennt und mehrere Male mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die kombinierten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung bis zur Neutralität gewaschen, anschliessend über Natriumsulfat getrocknet und durch Verdampfen im Vakuum konzentriert. 90,9 g der Titelverbindung werden als Rohprodukt gewonnen. 1,9 g dieses auf diese Weise hergestellten Nonaflats ($C_{41}F_9SO_3$) werden einer Chromatographie auf Silica-Gel mit einer Mischung von Ethylacetat/Hexan unterworfen. 1,27 g der reinen Titelverbindung werden als weisser Schaum erhalten.

Schmelzpunkt: 132-133°C; $[\alpha]_D^{22} = +15,4^\circ$ ($CHCl_3$; $c = 0,525$)

15

b) 3,3-Dimethyltrimethylenedioxy-5 α -hydroxy-11 β ,19-(4-nonafluorobutylsulfonyloxy-o-phenylen)-androstan-17-on

63 g Chromtrioxid werden in Portionen bei 0°C zu einer Mischung von 210 ml Pyridin und 600 ml Methylenchlorid zugegeben. Dann werden 89 g des Nonaflats, hergestellt nach Punkt a), aufgelöst in 250 ml Methylenchlorid, bei der selben Temperatur eingefüllt. Dann wird die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und während 2 Stunden gerührt. Nach Vollendung des Rührens wird die überstehende Phase dekantiert und der Rückstand wird mehrere Male gründlich mit Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden durch Waschen mit 0,5 m Natriumhydroxidlösung von ihren verbliebenen anorganischen Komponenten im wesentlichen befreit, dann auch noch bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und durch Verdampfen im Vakuum konzentriert (Entfernen des Pyridins durch azeotrope Destillation mit Toluol). Durch Chromatographie des Rückstandes auf Aluminiumoxid (neutral, Schritt III) mit einer Mischung aus Ethylacetat/Hexan, werden 61,9 g der Titelverbindung als gelblicher Schaum

erhalten. Eine Umkristallisierung aus Ethylacetat resultiert in 55,7 g.

Schmelzpunkt: 176-177°C; $[\alpha]_D^{22} = +25,3^\circ$ (CHCl₃; c = 0,520).

5

c) 3,3-Dimethyltrimethylenedioxy-11 β ,19-(4-Nonafluoro-butylsulfonyloxy-o-phenylen)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-androstan-5 α ,17 β -diol

10

1 l absolutes Tetrahydrofuran wird bei 0°C unter Schutzgas mit 73,5 ml 2-(2-Propinyloxy)tetrahydro-2H-pyran vermischt. Dann werden 328 ml einer 1,6 m n-Butyllithiumlösung (Hexan) langsam in diese Lösung eingeflossen, ohne dass ein merkbarer Temperaturanstieg stattfindet. Nach 30 Minuten Rühren wird eine Lösung von 50 g des Ketons, welches unter Punkt b) hergestellt wurde, aufgelöst in 500 ml absolutem Tetrahydrofuran, langsam mit einer Eisbadkühlung in dieser Reaktionsmischung eingeflossen und während 30 Minuten weitergerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Ammoniumchloridlösung vermischt, und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und durch Verdampfen im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird auf Aluminiumoxid (neutral, Schritt III) einer Chromatographie unterworfen. 40,3 g der Titelverbindung werden als weisser Schaum erhalten.

25

30

d) 11 β ,19-[4-(4-Cyanophenyl)-o-phenylen]-3,3-dimethyltrimethylenedioxy-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-androstan-5 α ,17 β -diol

35

50 g des Nonaflats, welches unter Punkt c) hergestellt wurde, werden in einer Mischung von 400 ml Toluol und 155 ml Ethanol aufgelöst und nachfolgend unter Schutzgas mit 1,44 g Tetrakis (Triphenylphosphin) Palladium(0), 5,33 g Lithiumchlorid, 78 ml einer 2 m Natrium-

karbonatlösung und 13,1 g 4-(1,2,3-Dioxaborinan-2-yl)benzonitril vermischt. S. Takahashi et al., Bul. Chem. Soc. Jpn., 62, 3896 (1989). Die Reaktionsmischung wird dann während 3 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 95°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und Ethylacetat vermischt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum durch Verdampfen konzentriert. Der Rückstand wird auf Silikagel mit einer Mischung von Ethylacetat/Hexan einer Chromatographie unterworfen. 38 g der Titelverbindung werden als gelblicher Schaum erhalten.

$$[\alpha]_D^{22} = -36,5^\circ \text{ (CHCl}_3\text{; } c = 0,515)$$

e) 11 β ,19-[4-(4-Cyanophenyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1-ynyl)-4-androsten-3-on
37 g des Ketonacetals, welches unter Punkt d) hergestellt wurde, werden in 950 ml Aceton aufgelöst und unter Schutzgas mit 95 ml einer 4 n wässrigen Salzsäure vermischt. Nach zwei Stunden Rühren bei 50°C wird die Reaktionsmischung auf eine kalte gesättigte Natriumbikarbonatlösung (basischer pH) geschüttet und das meiste des Acetons abdestilliert. Nach Zugabe von Methylenchlorid wird die wässrige Phase abgetrennt und mehrere Male mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und durch Vakuumverdampfen konzentriert. Der Rückstand wird über Silikagel mit einer Mischung von Ethylacetat/Hexan chromatographiert. 23,8 g der Titelverbindung werden als gelblicher Schaum erhalten.

f) 11 β ,19-[4-(4-Cyanophenyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on
23 g des Propargylalkohols, welcher unter Punkt e) hergestellt wurde, werden unter Schutzgas in 825 ml Tetrahydrofuran aufgelöst, mit 23 ml Pyridin vermischt und unter Verwendung von 2,3 g Palladium (10 %)

Hintergrund der Erfindung

Diese Erfindung betrifft die Verwendung eines dissoziierten kompetitiven Progesteron-antagonisten mit einem Dissoziationsfaktor von mindestens 30 oder mehr zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Schwangerschaftsverhütung für weibliche Wesen in einer Dosierungsmenge, welche geringer ist als die ovulationshemmende Dosis und geringer als die Abtreibung induzierende Dosis und welche wirksam ist zur Hemmung der Bildung von endometrialen Drüsen und Epithelwachstum und/oder zur Hemmung der Drüsenfunktion, die für eine erfolgreiche Implantation notwendig ist, zur Verabreichung während der Follikelphase des Menstruationszyklus eines weiblichen Wesens und gegebenenfalls auch in der lutealen Phase.

Durch Hemmung der Bildung von endometrialen Drüsen sowie des Epithel-Wachstums, wird die Implantation eines befruchteten Eies in den Uterus unmöglich gemacht (Hemmung der Uterin-Rezeptivität). Der Einsatz von kompetitiven Progesteron-Antagonisten gemäss der Erfindung kann auf diese Weise zur Schwangerschaftsverhütung in weiblichen Wesen verwendet werden.

RU 486 (11 β -[4-N,N-(Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -propinyl-estra-4,9(10)-dien-3-on; EP-A-0 057 115), nicht im Rahmen der vorliegenden Erfindung, und andere 11 β -Aryl oder 11 β , 19-Arylen-substituierte Steroide sind Verbindungen, welche Progesteron und Glucocorticoide von ihren jeweiligen Rezeptoren verdrängen können. Diese Verbindungen zeichnen sich pharmakologisch durch starke Progesteron- und glucocorticoid-antagonistische Effekte aus. Diese Eigenschaften bestimmen deren bisher praktizierte therapeutische Verwendung. RU 486 ist z.B. als Progesteron-Antagonist für die therapeutische Schwangerschaftsbeendigung und auch als Glucocorticoid-Antagonist für die Behandlung der Cushing's Krankheit, in der Nachahmung von pathologisch erhöhten

auf Bariumsulfat als Katalysator bei Standarddruck hydrogeniert. Nach Absorption eines Äquivalents von Wasserstoff (zusätzlich zur Dünnschichtchromatographiekontrolle!) wird die Reaktionsmischung über Celit filtriert. Der Filterrückstand wird mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat wird durch Vakuumverdampfung konzentriert. Das Pyridin wird durch azeotropische Destillation mit Toluol entfernt. Der Rückstand wird mittels Aceton/Tetrahydrofuran umkristallisiert und die dadurch erhaltenen Kristalle werden erneut über Methylchlorid/Methanol umkristallisiert. 14,3 g der Titelverbindung werden als weisses Kristallisat erhalten.

Schmelzpunkt: 265-266°C (unter Zersetzung);
 $[\alpha]_D^{22} = +117,8^\circ$ (CHCl₃; c = 0,500).

PRÄPARATIVES BEISPIEL 2

11 β ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(2)-enyl)-4-androsten-3-on

a) 11 β ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen]-3,3-dimethyl-trimethylenedioxy-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-androstan-5 α ,17 β -diol

13,7 g des Nonaflats, welches unter Punkt 1 c) hergestellt wurde, werden in einer Mischung von 140 ml Toluol und 70 ml Ethanol aufgelöst und in der folgenden Reihenfolge unter Schutzgas mit 877 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 1,29 g Lithiumchlorid, 19 ml einer 2 m Natriumkarbonatlösung und 2,46 g Diethyl(3-pyridinyl)boran vermischt. Die Reaktionsmischung wird dann während 2 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 95°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und Ethylacetat vermischt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und durch Vakuumverdampfung konzentriert. Der Rückstand wird über Silikagel mit einer Mischung von Ethylacetat/Hexan

chromatographiert. 8,8 g der Titelverbindung werden als gelblicher Schaum erhalten.

b) 11 β ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen] -17 β -
 5 hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1-ynyl)-4-androsten-3-on
 8,8 g des Ketonacetals, welches unter
 Punkt a) hergestellt wurde, werden in 250 ml Aceton auf-
 gelöst und unter Schutzgas mit 5 ml einer 4 n wässrigen
 Salzsäurelösung vermischt. Nach 2 Stunden Rühren bei 50°C
 10 wird die Reaktionsmischung auf eine kalte gesättigte
 Bicarbonatlösung (basischer pH) geschüttet und das meiste
 des Acetons abdestilliert. Nach Zugabe von Methylenchlo-
 rid wird die wässrige Phase abgetrennt und mehrere Male
 mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die kombinierten or-
 15 ganischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und
 durch Vakuumverdampfen konzentriert. Der Rückstand wird
 über Silikagel mit einer Mischung von Ethylacetat/Hexan
 chromatographiert. 5,0 g der Titelverbindung werden als
 gelblicher Schaum erhalten.

20 $[\alpha]_D^{22} = +48,6^\circ$ (CHCl₃; c = 0,530)

c) 11 β ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen] -17 β -
 hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on
 5 g des Propagylalkohols, welches unter
 25 Punkt b) hergestellt wurde, werden unter Schutzgas in
 200 ml Tetrahydrofuran aufgelöst, mit 5 ml Pyridin ver-
 mischt und unter Verwendung von 500 mg Palladium (10 %)
 auf Bariumsulfat als Katalysator, bei Standarddruck hy-
 drogeniert. Nach Absorption eines Äquivalenzwasserstoffs
 30 (zusätzlich zur Dünnschichtchromatographie-Kontrolle!)
 wird die Reaktionsmischung über Celit filtriert, der Fil-
 terrückstand wird mit Tetrahydrofuran gewaschen und das
 Filtrat wird durch Vakuumverdampfen konzentriert. Das Py-
 ridin wird durch azeotrope Destillation mit Toluol ent-
 35 fernt. Der Rückstand wird über Silikagel mit einer
 Mischung von Ethylacetat/Hexan chromatographiert. 3,4 g
 der Titelverbindung werden als gelblicher Schaum erhal-

ten. Umkristallisation mittels Ethylacetat ergibt 3,12 g der weissen Kristalle.

Schmelzpunkt: 219 - 221°C; $[\alpha]_D^{22} = +72,2^\circ$

(CHCl₃; c = 0,505)

5

FORMULIERUNGSBEISPIEL 3

10,0 mg	11β-[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]- 17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)- 13α-methyl-4,9(10)-gonadien-3-on
140,5 mg	Lactose
69,5 mg	Maisstärke
2,5 mg	Polyvinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
0,5 mg	Magnesiumstearat
225,0 mg	Gesamtgewicht

Formulierung der obigen Zusammensetzung in
10 10 mg Tabletten für die orale Verabreichung in traditio-
neller Weise.

Für die Verwendung des pharmazeutischen Wirk-
stoffs, welcher gemäss der vorliegenden Erfindung herge-
stellt wurde, ist es von entscheidender Bedeutung, dass
15 mindestens eine Dosierungseinheit in der Follikelphase
des Menstruationszyklus (vor der Ovulation) und gegebe-
nenfalls mindestens eine Dosierungseinheit in der lutea-
len Phase des Menstruationszyklus (nach der Ovulation)
verabreicht wird.

20 Vorzugsweise wird der pharmazeutische Wirk-
stoff, welcher gemäss der vorliegenden Erfindung herge-
stellt wurde, in individuellen Dosierungseinheiten jeden
4. bis jeden 10. Tag verabreicht, vorzugsweise wöchent-
lich oder am selben Tag, beginnend an irgend einem Tag,
25 bevor die Ovulation im ersten Verabreichungs-menstruati-
onszyklus stattfindet. Die Zeitintervalle zwischen der
Verabreichung von individuellen Dosierungseinheiten sind
vorzugsweise konstant.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Wirkstoffe gemäss der vorliegenden Erfindung einmal pro Woche verabreicht, am selben Tag der Woche, z.B. an Montagen (Montagspille) verabreicht. Durch den wöchentlichen Verabreichungsrhythmus, jeweils am selben Wochentag, wird ein hohes Mass an Verlässlichkeit gewährleistet. Jedoch ist es auch möglich, die Dosierungseinheit täglich zu verabreichen, jeden 2. Tag oder jeden 3. Tag, entweder lediglich während der Follikelphase oder zusätzlich auch in der lutealen Phase des Menstruationszyklus. Es ist ebenfalls möglich, die Intervalle zwischen der Verabreichung der individuellen Dosierungseinheiten des pharmazeutischen Wirkstoffs gemäss der vorliegenden Erfindung zu variieren oder ihn in konstanter Weise durch ein implantiertes langsames Freisetzungsvehikel zu verabreichen.

Zur Bestimmung der ovulationshemmenden Dosierungen der kompetitiven Progesteron-Antagonisten, wird der ovulationshemmende Test, welcher nachstehend beschrieben wird, mittels der Ratte durchgeführt; die entsprechenden abtreibend (abortiv) wirksamen Dosierungen folgen den bekannten Rattenabtreibungstests (z.B. US 5,095,129).

Die bestimmten Dissoziationsfaktoren für die Verbindungen I, II und RU 486 sind wie folgt:

Verbindung	Dissoziationsfaktor
I	> 100
II	> 30
RU 486	< 10

Für beide Verbindungen I und II ist weiterhin gefunden worden, dass bei ausserordentlich starker antinidatorischer Wirksamkeit (Verbindung I verhält sich in der Ratte in der täglichen Dosis von 0,1 mg vollständig implantationshemmend und Verbindung II bei einer täglichen Dosis von 0,3 mg), nicht beide im gleichen Masse an-

tigluco corticoidal wirksam sind. Dies kann aus dem Thermolysetest für die antigluco corticoidale Wirkung ersehen werden (EP-A-0 283 428).

Die Herstellung der Verbindungen I und II
5 findet gemäss der Synthesewege statt, welche in EP-A-0 283 428 beschrieben sind und in den nachstehenden Beispielen aufgezeigt werden.

OVULATIONSCHEMMUNGSTESTS IN BEZUG AUF DIE RATTE

10 Grundprinzip des Verfahrens

Für die Feststellung von ovulationshemmenden Substanzen ist die Ratte insofern besonders gut geeignet, als sie spontan ovuliert und der Zyklus mittels vaginalem Ausstrich leicht beobachtet werden kann. Dies macht es
15 möglich, den Verlauf des Tests auch während der Behandlungsphase zu kontrollieren.

VERFAHRENSBEISPIEL 4

Testtiere

20 Weibliche Ratten mit einem Gewicht 190 - 210 g, pro Versuch 6 Tiere.

Die Tiere werden in Macrolon-Käfigen in Räumen mit kontrolliertem Zugang zu Licht (10 Stunden Dunkelheit, 14 Stunden Helligkeit) gehalten und mit
25 Standardernährung gefüttert (pelletisierte Rattennahrung) und Leitungswasser nach Wunsch.

Formulierung und Verabreichung der Testsubstanz

Die Testsubstanz wurde in Benzyl benzoat/Rhizinusöl (1+9 v/v) aufgelöst und die tägliche Dosis wurde in einem Volumen von 0,2 ml s.c. verabreicht.
30

In der oralen Anwendung wird die Testsubstanz in einer Trägerflüssigkeit (85 mg Myrj in 100 ml 0,9 %igen w/v NaCl Lösung) suspendiert, und die tägliche Dosis
35 wird in einem Volumen von 0,5 ml verabreicht.

Testcharge

Zwei Zyklen wurden vor dem Beginn des Tests mittels vaginalem Ausstrich observiert. Lediglich Tiere mit einem regulären Viertagezyklus wurden in einem Test verwendet. Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen fand wahlweise statt. Beginnend im Metestrus, wird die Testsubstanz über 4 Tage (Tag 1-4) verabreicht und der Zyklus wird weiter kontrolliert.

Am Tag 4 (nach der Verabreichung) werden Tiere, welche einen Estrus oder einen Metestrus zur Zeit des vaginalen Ausstrichs aufweisen auf der einen Seite unter Etheranästhesie ovariectomiert. Zermalmte Zubereitungen der Proben werden unter dem Mikroskop auf die Anwesenheit von Eizellen untersucht. Am Tag 5 wurden alle Tiere (intakt und einseitig ovariectomiert) mit CO₂-Gas getötet und die Proben in der gleichen Weise zubereitet und untersucht.

VERFAHRENSBEISPIEL 5

20 Evaluation

In den individuellen Dosierungsgruppen wird der Prozentsatz der Tiere, in welchen die Ovulation gehemmt wurde, bestimmt.

Freiwillige:

25 Amnestische Bedingungen der Patienten: gesund, ausschliesslich normozyklische Frauen. Bevorzugte Freiwillige nach Unterbindung beider Eileiter oder nach chirurgischer Extirpation beider Eileiter (ektotopische Schwangerschaft) oder Frauen, die lediglich vasktomierten Partnern ausgesetzt sind.

Menschliche Studie 1: Charakterisierung der biochemischen und morphologischen Marker (s) der endometrialen Empfänglichkeit nach kurzfristiger Behandlung mit Onapriston
35 während der lutealen Phase.

Dies ist eine Pilotstudie zur Etablierung der biochemischen Methoden, insbesondere der Identifizierung

von endometrialen Markerproteinen, welche in der Überwachung von weiteren Studien mit Niedrigdosierungen von Onapriston (täglich und zwischenzeitlich) sinnvoll sind.

5 Experimentelles Protokoll:

Gruppen der Freiwilligen:

Zwei Gruppen (Kontroll- und Behandlungsgruppe) von 8 - 10 Frauen jeweils.

10 Dauer der Studie

Evaluation der drei Zyklen: Vorbehandlungs-, Behandlungs- und Nachbehandlungszyklen.

15 BEHANDLUNG: 50 mg Onapriston/Tag an Tagen LH+1 und LH+2, oral

Diese Dosis von Onapriston ist dafür bekannt, eine vorzeitige Menstruation beim Menschen zu induzieren, wenn sie während der späten lutealen Phase verabreicht wird. Jedoch, gemäss der Bygdeman's Studie (Swahn et al. 20 (1990)), bedroht eine frühe luteale Behandlung (LH+2) mit einer einzigen Dosis von 200 mg RU 486 die Länge des Zyklus nicht.

25 EVALUATION: RIA: LH, FSH, E₂ und Progesteron während den Vorbehandlungs-, Behandlungs- und Nachbehandlungszyklen.

- Endometriale Biopsie und Aufsammeln der Uterin-flüssigkeit am Tag LH+3 und am Tag LH+8 (Behandlungszyklus) (für Details siehe Anhang)
- Auftreten von menstrualen Blutungen

30

Menschenstudie 2: Evaluation der täglichen Applikation von Onapriston auf die Ovulation und endometriale Morphologie sowie Biochemie: eine Dosierungs-Bestimmungsstudie.

35 a) Aufgabe:

Die Ergebnisse dieser Studie identifizieren eine Dosis von Onapriston, welche den Zyklus nicht ge-

fährdet, welche aber eine Wirkung auf die Morphologie und die Funktion des Endometriums (endometrialer Markerproteine) zeigt. Eine minimale, eine endometriale Änderung induzierende Dosierung, kann dadurch etabliert werden.

5

b) Aufbau der Studie:

Gruppen von Freiwilligen: 4 Gruppen (drei Behandlungsgruppen und eine Vergleichsgruppe) von 8 - 10 Frauen jeweils.

10

Dauer der Studie: Evaluation der 3 Zyklen: Vorbehandlungs-, Behandlungs- und Nachbehandlungszyklen.

Behandlungsvorschrift:

15

18 tägliche orale Verabreichungen von 20 mg (Gruppe 1), 10 mg (Gruppe 2) und 5 mg (Gruppe 3) von Onapriston, beginnend vom Tag 1 des Zyklus.

c) Evaluation:

20

- RIA, LH, FSH, E₂ und Progesteron und Cortisol während des Pre-Behandlungs-, Behandlungs- und Post-Behandlungszyklus.

- Evaluation der endometrialen Biopsie und Auf-sammeln der Uterinflüssigkeit (prevical) am

25

Tag 16 und am Tag 23 des Behandlungszyklus (siehe Anhang in bezug auf Details).

- Auftreten von Menstruationsblutungen.

Menschenstudie 3: Wirkungen einer Einmal-pro-Woche-

30

Verabreichung von Onapriston auf die Ovulation, endometriale Morphologie und die Biochemie

a) Aufgabe:

35

Die Ergebnisse dieser Studie bestimmen eine Einmal-pro-Woche-Dosierung von Onapriston, welche den Zyklus nicht gefährdet, welche aber eine Wirkung auf die

b) Aufbau der Studie:

Dauer der Studie: Evaluation der vier Zyklen:
Vorbehandlungs-, 2 Behandlungs- und Nachbehandlungszy-
klen.

Einmal pro Woche orale Verabreichung von 50 mg (Gruppe 1), 20 mg (Gruppe 2), 10 mg (Gruppe 3), 2 mg (Gruppe 4) und 0,25 mg (Gruppe 5) von Onapriston, beginnend vom Tag 1 des Zyklus während den beiden Zyklen.

RIA, LH, FSH, E₂ und Progesteron während der Vorbehandlungs-, Behandlungs- und Nachbehandlungszyklen.

Auftreten von Menstruationsblutungen und Zyklus-Abnormitäten:

Bei der Durchführung des beschriebenen Behandlungsschemas wird folgendes beobachtet: Bessere Kontrolle über die Zyklen der Behandlungsgruppen im Vergleich zu den Vergleichsgruppen; höhere Toleranz; höhere Schwangerschaftsverhütungsverlässlichkeit; und östrogenfreie orale Schwangerschaftsverhütung.

Die vorstehenden Beispiele können mit vergleichbarem Erfolg durch Ersatz der generischen oder spezifisch beschriebenen Reaktanten und/oder Durchführungsvorschriften gemäss dieser vorliegenden Erfindung für diejenigen, welche in den vorstehenden Beispielen be-

schrieben sind, wiederholt werden. Anhand der vorstehenden Beschreibung ist der Fachmann ohne weiteres in der Lage, die essentiellen Eigenschaften dieser Erfindung zu bestätigen und er ist in der Lage, ohne von der Idee und dem Umfang wegzurücken, eine Reihe von Änderungen und Modifizierungen der Erfindung durchführen und sie einer Vielfalt von Verwendungen und Bedingungen anpassen.

15.11.02

Sekretionsaktivitäten der suprarenalen Cortex, nützlich.
Die abortive Dosis von RU 486 liegt bei 200-600 mg im weiblichen Wesen.

Es ist schon lange bekannt, dass kompetitive Progesteron-Antagonisten zur Hemmung der Ovulation in einer Reihe von Tierspezien und auch in der menschlichen Frau fähig sind. (Collins et al., "Blockade des spontanen Zwischenzyklus-Gonadotropin-Anstiegs bei Affen durch RU 486; Ein Progesteron-Antagonist oder Agonist", J. Clin. Metab., 63:1270-1276 (1986);

Patentansprüche

1. Verwendung eines dissoziierten kompetitiven Progesteron-antagonisten mit einem Dissoziationsfaktor von mindestens 30 oder mehr zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Schwangerschaftsverhütung für weibliche Wesen in einer Dosierungsmenge, welche geringer ist als die ovulationshemmende Dosis und geringer als die Abtreibung induzierende Dosis und welche wirksam ist zur Hemmung der Bildung von endometrialen Drüsen und Epithelwachstum und/oder zur Hemmung der Drüsenfunktion, die für eine erfolgreiche Implantation notwendig ist, zur Verabreichung während der Follikelphase des Menstruationszyklus eines weiblichen Wesens und gegebenenfalls auch in der lutealen Phase.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung nur während der Follikelphase des Menstruationszyklus erfolgt.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung sowohl während der Follikelphase als auch der lutealen Phase des Menstruationszyklus erfolgt.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung auf dem oralen Weg etwa einmal pro Woche, während jeder Woche des Menstruationszyklus erfolgt.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der kompetitive Progesteron-Antagonist
11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)phenyl]-17 β -hydroxy-18-methyl-17 α -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on;
11 β -[(4-N,N-Dimethylamino)phenyl]-17 α β -hydroxy-17 α -propinyl-D-homo-4,9-(10),16-estradien-3-on;

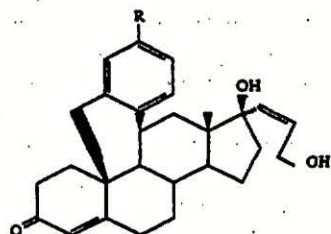
11 β -p-Methoxyphenyl-17 β -hydroxy-17 α -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on oder

11 β -p-(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl)-4,9(10)-estradien-3-on ist.

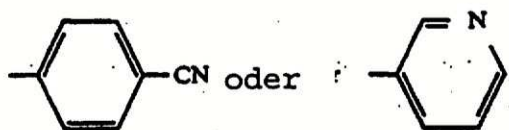
6. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der kompetitive Progesteron-Antagonist
11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on oder
11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on ist.
7. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der kompetitive Progesteron-Antagonist
11 β ,19-[4-(Cyanophenyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on oder
11 β ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on ist.
8. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung des kompetitiven Progesteron-Antagonisten aus individuellen Dosierungseinheiten, alle 4 bis alle 10 Tage, beginnend von irgendeinem Tag vor dem Ovulationstag des ersten Menstruationszyklus, während dessen die Verabreichung erfolgt, besteht.
9. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung des kompetitiven Progesteron-Antagonisten auf oralem Weg erfolgt.
10. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das weibliche Wesen ein Mensch ist.
11. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das weibliche Wesen ein Mensch ist und dass die Verabreichung des kompetitiven Progesteron-Antagonisten

auf oralem Weg jede Woche von jedem Menstruationszyklus, während dem eine Empfängnisverhütung gewünscht wird, erfolgt.

12. Verwendung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der kompetitive Progesteron-Antagonist 11 β ,19-[4-(Cyanophenyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on oder 11 β ,19-[4-(3-Pyrdinyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on ist.
13. Ein 11 β ,19-[4-(Cyanophenyl)-o-phenylen] oder 11 β ,19-[4-(3-Pyrdinyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on der Formel



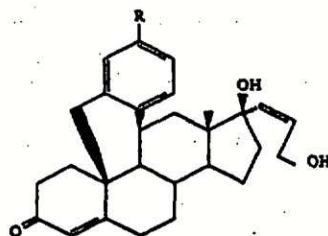
wobei R



ist.

14. 11 β ,19-[4-(Cyanophenyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on eine Verbindung gemäß Anspruch 13.
15. 11 β ,19-[4-(3-Pyrdinyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on, eine Verbindung gemäß Anspruch 13.

16. Verwendung von 11 β ,19-[4-(Cyanophenyl)-o-phenylen] und/oder 11 β ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on der Formel

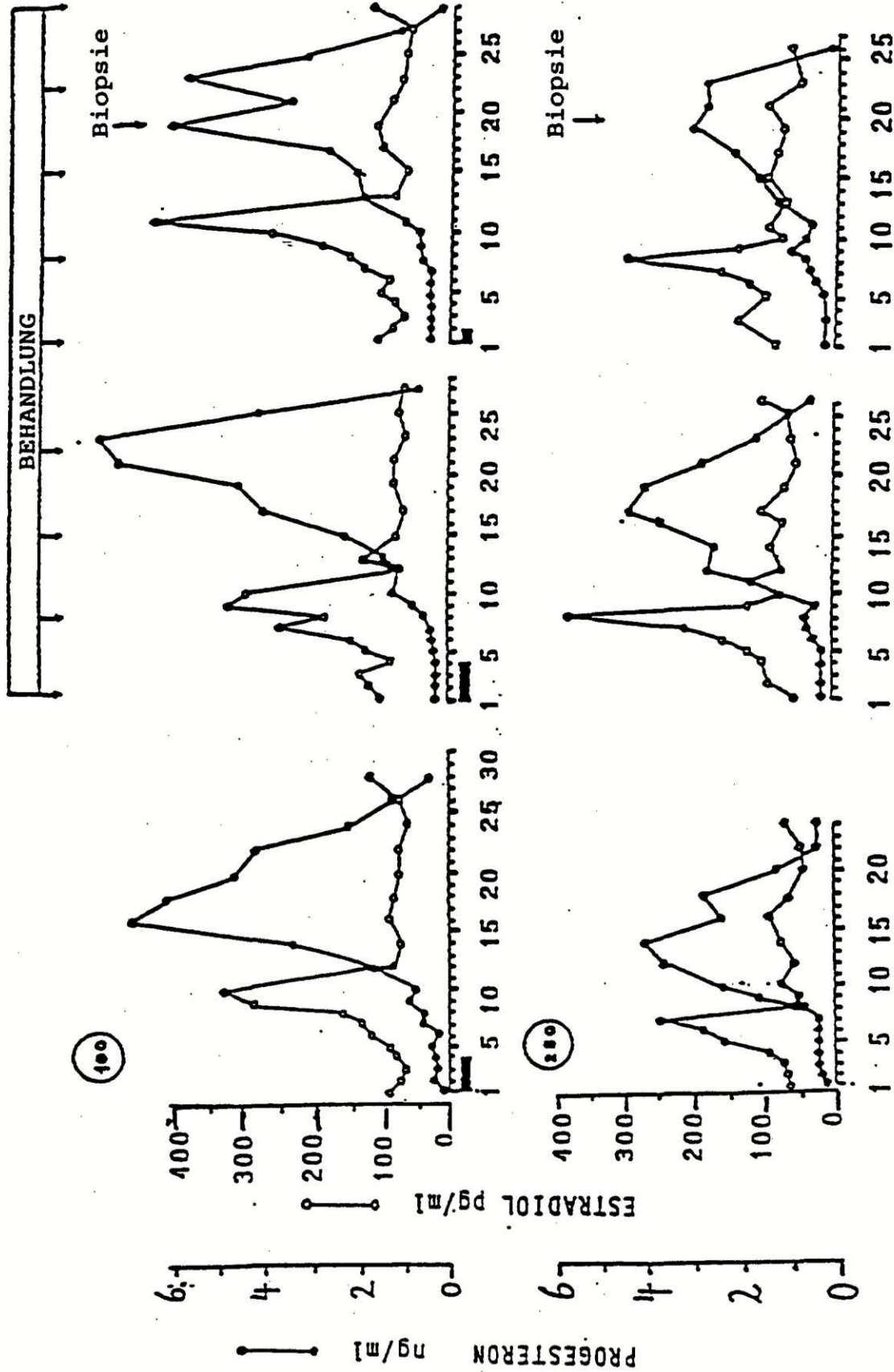


wobei R



ist, für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

17. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das weibliche Wesen ein Mensch ist und dass die Dosierung 0,25 bis 50 mg pro Verabreichung beträgt.
18. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das weibliche Wesen ein Mensch ist und dass die Dosierung 0,25 bis 50 mg pro Verabreichung beträgt.
19. Verwendung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierung 0,25 bis 50 mg pro Verabreichung beträgt.



TAG DES MENSTRUATIONSZYKLUS

Croxatto, H.B., "Salvatierra 1990 Zyklische Verwendung von Anti-Gestagenen für die Fruchtbarkeitskontrolle", III. Internationales Symposium zur Schwangerschaftsverhütung, Heidelberg, 19.-23. Juni 1990;

5 Danford et al., "Schwangerschaftsverhütendes Potential von RU 486 durch Ovulations-Hemmung. III. Vorläufige Beobachtungen bei einmal wöchentlichen Verabreichungen", Contraception 40: 195-200 (1989);

10 Kekkonen et al., "Lähteoenmäki P 1990 Interferenz bei Ovulation durch sequentielle Behandlung mit Anti-Progesteron RU 486 und synthetischem Progestin", Fertil Steril [Fertile Sterile] 53, 4747;

15 Puri et al., "Keimdrüsen- und Hypophysen Antworten auf den Progesteron-Antagonist ZK 98 299 während der Follikelphase im menstrualen Zyklus von Hut-(Bonnet-)Affen", Contraception 39, 2: 227-243 (1989);

20 Puri et al., "Schwangerschaftsverhütendes Potential eines Progesteron-Antagonisten ZK 98 734: Effekt auf die Follikelgenese, Ovulation und Korpus luteum-Funktion bei Hut-(Bonnet-)Affen". In Moudgal et al., (eds) (1990);

25 Das US-Patent 4,764,513 lehrt, dass die Rezeptivität des Endometriums für die Implantation (Implantationsfenster), durch Verabreichung eines kompetitiven Progesteron-Antagonisten an ein weibliches Wesen, verschoben (verzögert) werden kann, um so die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Implantation eines in vitro befruchteten Ei zu erhöhen.

30 11 β ,19-o-Phenyl-überbrückte Steroide, welche besonders starke kompetitive Progesteron-antagonistische Wirksamkeit im Falle von beträchtlich reduzierten antiglucocoiden Aktivitäten in bezug auf die Vergleichs-
verbindung 11 β -(4-(Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(propin-1-yl)-4,9(10)-estradien-3-on (RU 486; EP-A-0 057
35 115) zeigen, sind zum ersten Mal im US-Patent 5,095,129 beschrieben worden. Die neuen Verbindungen dieser Erfindung (Verbindungen I und II) fallen in den Bereich der

generischen Formel von US 5,095,129, sind aber darin nicht durch Name oder Beispiel offenbart.

Die Dosis eines kompetitiven Progesteron-Antagonisten, welche eine ovulationshemmende Wirkung aufweist, hängt im grossen Masse von der Spezies ab, für welche diese verwendet werden soll. Im Falle von RU 486 sind dies 50 - 100 mg in der menschlichen Frau. (Croxatto et al.; loc. cit., Ledge et al. (1992) Ovulationshemmung durch Verwendung von sehr geringen Mifepriston-Dosen; Abstract: Zweiter Kongress der Europäischen Gesellschaft für Schwangerschaftsverhütung. RU 486 zeigt geringe oder keine Dissoziierung seines zentralen endometrialen Effekts in Menschen (Ledge WL et al., Terra Symposium zu Progesteron-Antagonisten, 25. - 29. Mai 1992, Mohouk, N.Y.).

Eine "LH-+2"-Behandlung für die Implantierungshemmung ist vorgeschlagen worden (Swahn et al., "Die Wirkung der Verabreichung von RU 486 während der frühen lutealen Phase auf das Blutungsverhalten, hormonale Parameter und Endometrium", Human Reproduction 5, 4:402 - 408 (1990)): 2 Tage nach dem LH-Peak (LH = Lutenisierungshormon) im Menstruationszyklus (das Auftreten des LH-Peaks entspricht dem Zeitpunkt der Ovulation) im weiblichen Wesen (d.h. also am Tag 14, 15 oder 16), wird eine ovulationshemmende Dosis RU 486 einmalig verabreicht. Die aktive Verbindung wird auf diese Weise nur nach dem Ovulationszeitpunkt in der lutealen Phase des Menstruationszyklus (luteale Schwangerschaftsverhütung) verabreicht.

Es wurde erst kürzlich berichtet, dass eine endometriale Desynchronisation im weiblichen Wesen ohne hormonale Veränderungen (Progesteron- und Estradiol-Konzentrationen) durch den kompetitiven Progesteron-Antagonisten RU 486 erreicht werden kann, wenn letzterer am 5. und am 8. Tag nach dem Auftreten des LH-Peaks im Menstruationszyklus (mit einer Dosierung von jeweils 10 mg peroral) (Kettel et al., 1992) verabreicht wird. Verlässliche Schwangerschaftsverhütung ohne Ovulations-

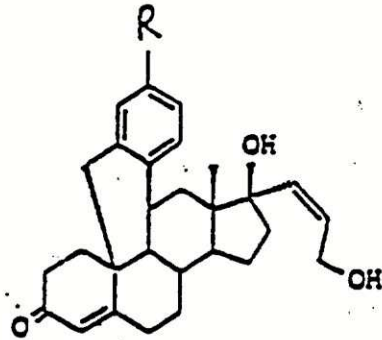
hemmung kann nicht erreicht werden, wenn ein kompetitiver Progesteron-Antagonist nur nach dem Erreichen eines LH-Peaks im Menstruationszyklus verabreicht wird.

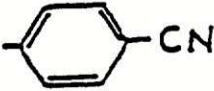
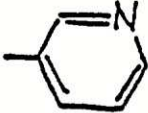
Es ist jetzt in Übereinstimmung mit dieser Erfindung gefunden worden, dass kompetitive Progesteron-Antagonisten, wie in Anspruch 1 definiert, bei Dosierungsweisen, welche die Ovulation nicht hemmen oder einen Schwangerschaftsabbruch nicht induzieren, in der Lage sind, die Bildung von endometrialen Drüsen in der Proliferationsphase sowie die Funktion der Drüsen in der lutealen Phase des Menstruationszyklus zu hemmen und damit eine Schwangerschaftsverhütung zu erreichen, sofern die Verabreichung dieser Dosis mindestens 1 mal vor und gegebenenfalls auch nach dem Auftreten des LH-Peaks stattfindet.

Zusammenfassung der Erfindung

In bezug auf einen Verfahrensaspekt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung zur Schwangerschaftsverhütung in einem weiblichen Wesen, welches die Verabreichung während der Follikelphase seines Menstruationszyklus und gegebenenfalls auch in deren lutealen Phase einer Menge eines dissoziierten kompetitiven Progesteron-Antagonisten umfasst, welche geringer als die ovulationshemmende und geringer als die abortionsinduzierende Dosis ist und welche ausreichend ist, um die Bildung von endometrialen Drüsen zu hemmen, wobei die besagten Drüsen eine Voraussetzung für die Implantation eines befruchteten Eies in den Uterus darstellen.

In bezug auf einen Zusammensetzungsaspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein (11 β ,19-o-Phenyl-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on der Formel:



wobei R  CN oder  ist.

In einem weiteren Zusammensetzungsaspekt be-
 trifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zu-
 sammensetzung, umfassend eine Mischung mit einem
 pharmazeutisch akzeptablen Trägermittel, einer Dosie-
 rungsmenge eines kompetitiven Progesteron-Antagonisten,
 welche geringer ist als die ovulationshemmende und gerin-
 ger als die abortionsinduzierende Dosis und welche aus-
 reichend ist, um die Bildung von endometrialen Drüsen und
 das Epithelwachstum zu hemmen.

Detaillierte Beschreibung

In der Proliferationsphase findet im Rahmen
 des normalen Menstruationszyklus eine Östrogen-induzierte
 Bildung der sekretabscheidenden Drüsen im Endometrium
 statt, wobei in der lutealen Phase (auch als Sekreti-
 onsphase bezeichnet), die Sekretionsaktivität der Drüsen
 durch Progesteron induziert wird. Die beschriebene Wir-
 kung der kompetitiven Progesteron-Antagonisten in der
 Proliferationsphase, d.h. vor der Ovulation, basiert
 folglich nicht in inhärenter Weise auf einem Progesteron-
 hemmenden Effekt, da die Proliferation der endometrialen
 Drüsen östrogenabhängig ist. Des weiteren sind die Proge-
 steron-Konzentrationen im Blut während der Proliferati-
 onsphase des Menstruationszyklus sehr gering. Durch die
 Verwendung von kompetitiven Progesteron-Antagonisten ge-

mäss der Erfindung, wird eine selektive Hemmung der Uterinempfindlichkeit erreicht, ohne den Menstruationszyklus nachteilig zu beeinflussen, und dies bei Dosierungen, welche zu niedrig sind, um eine Abtreibung zu induzieren, wenn eine Ei-Implantation bereits stattgefunden hat.

Die Fähigkeit, eine Schwangerschaftsverhütung bei Dosierungen, welche geringer sind als die abtreibungsinduzierenden und die ovulationshemmenden Dosierungen zu erreichen, ist ein sehr gewichtiger Gesichtspunkt für eine Zahl von menschlichen Frauen, welche gegen die Abtreibung sind, oder aber bezüglich der Langzeitmedizinischen Wirkungen der Ovulationshemmung besorgt sind.

Ein entscheidender Vorteil der Verwendung, wie sie hier vorgeschlagen wird, besteht in der sehr hohen schwangerschaftsverhütenden Zuverlässigkeit des verwendeten Progesteron-Antagonisten, da das Endometrium nicht in der Lage ist, ein befruchtetes Ei zu empfangen, wenn eine vergleichsweise niedrige Dosierung der kompetitiven Progesteron-Antagonisten vor und gegebenenfalls nach der Ovulation verabreicht wird. Eine Implantation ist in der Proliferationsphase des normalen Menstruationszyklus auch nicht völlig auszuschliessen. Da die endometriale Drüsensekretion für die endometriale Empfänglichkeit essentiell ist, ist eine erfolgreiche Implantation möglich, im Fall einer Atrophie der endometrialen Drüsen und des Epithels. Folglich ist die schwangerschaftsverhütende Zuverlässigkeit ebenfalls gewährleistet für Frauen mit unregelmässigem Menstruationszyklus.

Zwei neue kompetitive Progesteron-Antagonisten, viz., $11\beta,19-[4-(4\text{-Cyanophenyl})\text{-}o\text{-phenylen}]-17\beta\text{-hydroxy-}17\alpha\text{-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on}$ (I) und $11\beta,19-[4-(3\text{-Pyridinyl})\text{-}o\text{-phenylen}]-17\beta\text{-hydroxy-}17\alpha\text{-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on}$ (II) zeigen überraschend ausgeprägte periphere selektive Wirksamkeit, d.h. die Wirkung der Verbindungen I und II auf das Endometrium ist ausgesprochen ausgeprägt, wobei bei

der selben Dosierung im besten Fall lediglich ein geringer zentraler Effekt auf die hypophysiale-ovarielle Achse beobachtet wird.

Solche kompetitiven Progesteron-Antagonisten
5 können ebenfalls als dissoziiert bezeichnet werden, da sie bei einer spezifischen Schwelldosierung zu keiner Hemmung der Ovulation (zentrale Wirkung) führen, obwohl Änderungen des Endometriums beobachtet werden. Das Verhältnis der ovulationshemmenden Dosierung und der Implan-
10 tationshemmungsdosierung (Dissoziierungsfaktor) (wie in einer Ratte nach peroraler Verabreichung bestimmt wurde) kann als Mass für die Dissoziation verwendet werden. Dieses Verhältnis variiert von Spezies zu Spezies, aber es beträgt mindestens ungefähr 30 oder mehr für einen disso-
15 ziierten oder kompetitiven Progesteron-Antagonisten.

Ein Vorteil der dissoziierten oder kompetitiven Progesteron-Antagonisten liegt in der Tatsache, dass sie bei Dosierungen verabreicht werden können, welche
hoch genug sind, um endometriale Wirkungen zu erreichen,
20 ohne die Ovulation zu hemmen. Im Ergebnis wird dadurch ein normaler Menstruationszyklus aufrecht erhalten.

Die kompetitiven Progesteron-Antagonisten werden vorzugsweise als individuell verpackte Dosierungseinheiten verabreicht, z.B. bevorzugt zwischen 4 bis 10
25 Tagen, in regelmässigen Intervallen, z.B. jede Woche des Menstruationszyklus, wobei jede der Dosierungen nicht ausreicht, um die Ovulation zu hemmen oder die Abtreibung zu induzieren, sofern die Implantation bereits eingesetzt hat. Auf der anderen Seite kann ein ähnlicher Effekt auf
30 die endometriale Empfänglichkeit mit geringen täglichen oralen Dosierungen erreicht werden. Die Verwendung von langsamen Freisetzungssystemen (mikrokristalline Suspensionen, transdermale Flecken und subkutane Implantate) ist ebenfalls möglich, vorausgesetzt die Menge des Progesteron-Antagonisten, welcher daraus freigesetzt wird, ist
35 ausreichend, um die Ei-Implantation während dem voraussichtlichen Lebenszeitraum des Systems zu hemmen, aber