

Передумови до створення винаходу

Даний винахід стосується пероральних контрацептивних схем, що містять неутеротропний антиестроген (тобто естроген, що володіє тканинною вибірковістю) і прогестин.

Величезна більшість пероральних контрацептивів складається з комбінації прогестину і естрогену, які вводяться одночасно протягом 21 дня, після чого слідує 7-денний інтервал, протягом якого контрацептив не приймається, або приймається плацебо, що в сумі становить 28-денний цикл. Найбільш важливими рисами вдалого перорального контрацептивного продукту є: ефективна контрацепція, хороший контроль циклу (відсутність кровотечі плямами або рясної кровотечі, а також наявність кровотечі після припинення прийому препарату) і мінімальні побічні ефекти. Комбіновані пероральні контрацептиви звичайно діють шляхом придушення гонадотропнів. Крім цього, представляється, що за контрацептивну ефективність відповідає, головним чином, прогестиновий компонент, через інгібування овуляції і інші периферичні ефекти, які включають зміни цервікального слизу (що ускладнює проникнення сперми в матку), і ендометрія (що знижує імовірність імплантації). Естрогенний компонент посилює ановуляторний ефект прогестину і є також важливим чинником збереження контролю за циклом.

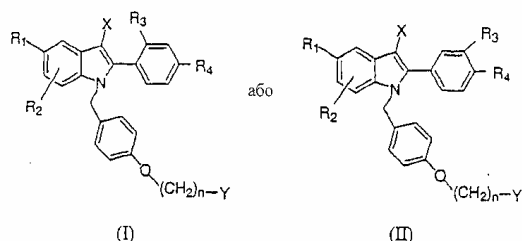
Відомо декілька прикладів контрацептивів, що містять тільки прогестин.

Наприклад, є продукти, що містять норетиндрон (350мкг) або левоноргестрел (75мкг), однак є декілька моментів, які обмежують їх остаточну застосовність. По-перше, пероральні контрацептиви що є в цей час, які містять тільки прогестин, приймають в таких дозах, які не можуть повністю придушити овуляцію, тому імовірність вагітності трохи вище в порівнянні з комбінованими пероральними контрацептивними препаратами, що є в цей час. Проте, імовірність вагітності (звичайно менше за 3 з 100 жінок на рік) є відмінною і засновується, головним чином, на змінах цервікального слизу і помірних змінах ендометрію. Іншою складністю, пов'язаною з цими препаратами, є надзвичайно висока частота патологічних або несподіваних вагінальних кровотеч у жінок, які їх використовують. Відсутність передбачуваної вагінальної кровотечі, яка відбувається внаслідок нерегулярного розвитку і відторгнення вистилаючого шару матки (ендометрія), представляє з себе явище, яке широко поширене при використанні контрацептивів, що ін'єкуються, імплантуються і пероральних контрацептивів, що містять тільки прогестин. Про цей побічний ефект повідомляють до 80% жінок, які використовують ці форми контрацептивів, що містять тільки прогестин.

В описі патенту Великобританії 1326528 описані агенти, що є антагоністами естрогенів (переважно, цисломифен), в поєднанні з прогестином, для застосування в якості контрацептива. Антагоністи естрогенів, описані в патенті Великобританії 1326528, є утеротропними [див. Kumar, A. India J. Biosc. 20 (5): 665 (1995)], в той час як антиестрогени по даному винаходу такими не є.

Опис винаходу

Даний винахід стосується схеми контрацепції для жінок дітородного віку, яка включає введення комбінації неутеротропного антиестрогену і прогестину безперервно протягом 28-денного менструального циклу. Неутеротропні антиестрогени визначають як сполуки, які звичайно не викликають клінічно значущої проліферації ендометрію. Більш конкретно, даний винахід стосується способу, що забезпечує контрацепцію для жінок дітородного віку, який включає введення ефективної у відношенні контрацепції кількості комбінації неутеротропного антиестрогену формул I або II, що має наступну структуру



де:

R₁ представляє з себе H, OH, алкоксикарбоніл або аралкоксикарбоніл, що містять 2-12 атомів вуглеводу, алкокси або аралкокси, що містять 1-12 атомів вуглеводу, циклоалкілокси, що містить 3-12 атомів вуглеводу, галоген або моно- або поліфторалкокси, що містять 1-12 атомів вуглеводу;

R₂ представляє з себе H, OH, алкоксикарбоніл або аралкоксикарбоніл, що містять 2-12 атомів вуглеводу, алкокси або аралкокси, що містять 1-12 атомів вуглеводу, циклоалкілокси, що містить 3-12 атомів вуглеводу, галоген, моно- або поліфторалкокси, що містять 1-12 атомів вуглеводу, ціано, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглеводу або трифторметил, за умови, що, коли R₁ означає H, R₂ не є OH;

R₃ і R₄, кожний, незалежно один від одного являють собою H, OH, алкоксикарбоніл або аралкоксикарбоніл, що містять 2-12 атомів вуглеводу, алкокси або аралкокси, що містять 1-12 атомів вуглеводу, циклоалкілокси, що містить 3-12 атомів вуглеводу, галоген, моно- або поліфторалкокси, що містять 1-12 атомів вуглеводу або ціано;

X являє собою H, алкіл, що містить 1-6 атомів вуглеводу, ціано, нітро, трифторметил або галоген;

n дорівнює 2 або 3;

Y являє собою насичений, частково насичений або ненасичений 5-7-членний азотовмісний гетероцикл, який може, необов'язково, містити другий гетероатом, вибраний з групи, що включає: -O-, -NH-, алкіламин,

що містить з 1-6 атомів вуглеводу, $-N < i S(O)_m$;

m дорівнює 0-2;

або його фармацевтично прийнятної солі,

і прогестину, протягом 28 послідовних днів 28-денного менструального циклу.

Коли будь-який з $R_1 - R_4$ являє собою аралкоксикарбоніл або аралкокси, арильна група, переважно, являє собою бензил. Коли будь-який з $R_1 - R_4$ являє собою циклоалкілокси, циклоалкільна група, переважно, являє собою циклопентил. Коли будь-який з $R_1 - R_4$ являє собою алкокси, алкільна група, переважно, являє собою метил, етил, пропіл або бутил, прямий або розгалужений, n переважно дорівнює 2.

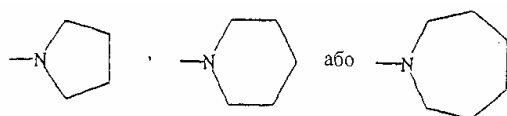
Переважними сполуками є ті, в яких

R_1 вибраний з H, OH, алкоксикарбоніла, що містить з 2-12 атомів вуглеводу, алкокси, що містить 1-12 атомів вуглеводу, бензилокси, циклоалкілокси, що містить 3-12 атомів вуглеводу, або галогену;

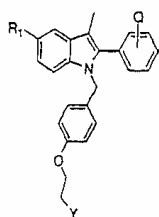
R_2, R_3 і R_4 незалежно один від одного, вибрані з H, OH або алкоксикарбоніла, що містить 2-12 атомів вуглеводу, алкокси, що містить 1-12 атомів вуглеводу, бензилокси, циклоалкілокси, що містить 3-12 атомів вуглеводу, галогену, ціано, C_1-C_6 алкіла або тригалогенметила, переважно, трифторметила, при умові, що, коли R_1 означає H, R_2 не є OH;

X вибраний з H, C_1-C_6 алкіла, ціано, нітро, трифторметила, галогену;

і Y являє собою













Отримання антиестрогенів формул I і II описане в Європейській патентній заявці №EP 802 183, опублікованій 22 жовтня 1997р., яка включена в цей документ як посилання. Конкретні переважні антиестрогени формул I і II представлені в таблицях, приведених нижче.



Таблиця 1

приклад №	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	
№. 7	OBz	4'-Cl	
№. 8	OBz	3',4'-OCH ₂ O-	

Таблица 1 (продовжения)

приклад №	R ₁	Q	Y
No. 9	OBz	4'-O-iPr	
No. 10	OBz	4'-CH ₃	
No. 11	OBz	3'-OBz	
No. 12	OBz	3'-OBz	
No. 13	OBz	4'-OBz,3'-F	
No. 14	OBz	4'-OBz,3'-F	
No. 15	OBz	3'-OMe	
No. 16	OBz	4'-OCF ₃	
No. 17	OBz	4'-OBz	
No. 18	OBz	3'-OMe	

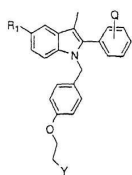


Таблица 2













приклад №	R ₁	Q	Y
No. 19	H	H	
No. 20	H	4'-OH	
No. 21	OH	H	
No. 22	OMe	4'-OH	
No. 23	OH	4'-OMe	
No. 24	OMe	4'-OMe	
No. 25	OMe	4'-OMe	
No. 26	OH	4'-OEt	
No. 27	OH	4'-OEt	
No. 28	F	4'-OH	
No. 29	OH	H	
No. 30	OH	4'-OH	

Таблица 2 (продовження)


















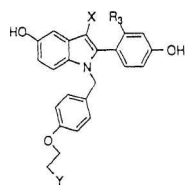







приклад №	R ₁	Q	Y
No. 31	ОН	4'-ОН	
No. 32	ОН	4'-ОН	
No. 33	ОН	4'-F	
No. 34	ОН	4'-F	
No. 35	ОН	3'-OMe, 4'-ОН	
No. 36	ОН	3', 4'-OCH ₂ O-	
No. 37	ОН	4'-O-iPr	
No. 38	ОН	4'-O-iPr	
No. 39	ОН	4'-O-циклопентил	
No. 40	ОН	4'-Cl	
No. 41	ОН	2', 4' - диметокси	
No. 42	ОН	3'-ОН	
No. 43	ОН	3'-ОН	
No. 44	ОН	4'-ОН, 3'-F	

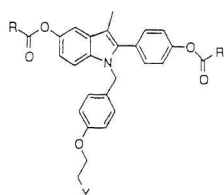
Таблица 2 (продовження)

приклад №	R ₁	Q	Y
No. 45	ОН	4'-ОН, 3'-F	
No. 46	ОН	3'-OMe	
No. 47	ОН	4'-OCF ₃	






Таблиця 3

приклад №	X	R ₂	Y
№. 48	Cl	H	
№. 49	Cl	H	
№. 50	Cl	H	
№. 51	Cl	CH ₃	
№. 52	Et	H	
№. 53	CN	H	
№. 54	CN	H	



Таблиця 4

приклад №	R	Y
№. 55	Et	
№. 56	t-Bu	
№. 57	t-Bu	

Особливо переважними антиестрогенами формул I або II є сполуки прикладів 31 і 32 у вищенаведених таблицях. Переважно, антиестрогени формул I або II вводять в добовій дозі, еквівалентній 0,1-150 мг сполуки прикладу 32.

Переважні прогестини включають, але не обмежуються, левоноргестрел, норгестрел, дезогестрел, 3-кетодезогестрел, норетиндрон, гестодин, норетистерона ацетат, норгестимат, озатерон, ципротерона ацетат, тримегестон, дієногест і дроспіренон. Переважно, прогестином є левоноргестрел. Коли в якості прогестину використовується левоноргестрел, переважно, добова доза левоноргестрела становить 30-150мкг, більш переважно, 50-110мкг, і, найбільш переважно, 75-100мкг. У наступній таблиці показане переважне дозування репрезентативних прогестинів згідно з даним винаходом. Переважні межі добових доз прогестинів

Прогестин	Доза
Левоноргестрел	30-150мкг
Норгестрел	60-300мкг
Дезогестрел	45-255мкг
3-кетодезогестрел	45-225мкг
Норетіндрон	100мкг-1мг
Норетистерона ацетат	100мкг-1мг
Гестодін	20-115мкг
Норгестімат	75-500мкг
Озатерон	100мкг-2,5мг
Тримегестон	30-1500мкг
Дієногест	500мкг-3,75мг
Дроспіренон	500мкг-3,75мг
Ципротерона ацетат	450мкг-2,5мг

Даний винахід також охоплює введення комбінації інших неутеротропних антиестрогенів (і переважні добові дози), таких як ралоксифен (1-600мг), дролоксифен (1-600мг), ідоксифин (1-600мг), нафоксидин (0,5-600мг), торемифен, ТАТ-59 (0,1-600мг), левомелоксифен (0,5-600мг), LY-353381 (1-600мг), CP-336156, MDL-103323, EM-800 і ICI-182,780 (0,1-150мг), з прогестином протягом 28 послідовних днів 28-денного

менструального циклу, для забезпечення контрацепції.

Даний винахід також охоплює інші прогестини і неутеротропні антиестрогени, що буде очевидне для фахівця.

Переважно, щоб схема антиестроген плюс прогестин застосовувалася у відповідності зі схемою монофазного типу, безперервно протягом 28-денного менструального циклу. При монофазній схемі одна і та ж доза антиестрогену і прогестину вводиться кожний день протягом всього періоду введення. Безперервне 28-денне введення комбінації антиестроген плюс прогестин усуне кровотечу скасування, яка пов'язана з іншими, не безперервними, схемами введення пероральних контрацептивів, і усуне нерегулярні кровотечі (рясні кровотечі і кровотечі плямами), які пов'язані зі схемами пероральних контрацептивів, що містять тільки прогестин.

Коли сполука прикладу 32 і левоноргестрел вводять згідно з 28-денною монофазною схемою, переважне наступне дозування; найбільш переважна схема А.

Схема	Приклад 32	Левоноргестрел
A	2мг	90мкг
B	3мг	75мкг
C	5мг	100мкг

Контрацептиви за даним винаходом, які містять антиестроген плюс прогестин, також можуть вводитися протягом 28 днів кожного менструального циклу, згідно з розбитими по фазах схемах (тобто, двофазних, трифазних, чотирифазних і т.п.). При такій схемі в кожний день певної фази вводиться одна і та ж доза комбінації, а для кожної фази є доза, відмінна від дози для попередньої або подальшої фази. При звичайній чотирифазній схемі кожна фаза може складатися з 7 днів. Ці схеми можуть представляти з себе чотирифазні схеми, що підвищуються, за яких доза антиестрогену і прогестину підвищується від фази I до фази II і від фази II до фази III; доза для четвертої фази потім звичайно нижче, ніж для першої фази. Фахівцеві зрозуміло, що даний винахід охоплює також схеми, за яких дози для першої або другої фази будуть самими високими. Інші варіації включають підтримку постійної дози прогестину протягом всіх чотирьох фаз, в той час як доза антиестрогену для чотирьох фаз міняється і для фази II доза звичайно є самої високою, і доза для фази IV є самої низькою. Альтернативно, доза антиестрогену може підтримуватися на постійному рівні протягом всіх чотирьох фаз, в той час як доза прогестину від фази до фази міняється.

Для введення переважно, щоб комбінований контрацептив антиестроген плюс прогестин вводився в формі стандартної лікарської форми, таблетки або пілюлі, що містить повну добову дозу. Переважно, щоб прогестин і антиестроген були змішані в одній і тій самій стандартній дозованій формі. Такі стандартні лікарські форми можуть бути виготовлені за допомогою звичайних методів, добре відомих фахівцям. У кожній такій стандартній лікарській формі активні у відношенні контрацепції прогестин і естроген сполучаються з наповнювачами, фармацевтично прийнятними носіями і барвниками.

Даний винахід стосується також контрацептивного набору, адаптованого для щоденного перорального прийому, який включає всього 28 окремих дозованих одиниць. У цьому наборі дозовані одиниці, що складаються з комбінації прогестину в добовій дозі, еквівалентній за прогестагенною активністю 30-150мкг левоноргестрелу, і антиестрогену в добовій дозі, еквівалентній 0,5-25мг сполуки прикладу 32. Добові дози переважно вміщують в блістерну упаковку або диспенсер таблеток типу набірної диска. Конкретні стандартні прогестини і антиестрогени і конкретні переважні дози кожної комбінованої дозованої одиниці описані вище.