

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)**公告本****發明專利說明書**2023年6月19日
修正
補充

(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：096139544

※申請日期：96 年 10 月 22 日

※IPC 分類：

A61K 31/573,

C07J 5/00,

A61P 5/36,

A61P 35/00,

A61P 19/00.

一、發明名稱：

(中) 選擇性黃體激素受體調節劑用於製造治療雌激素依賴性病徵之藥物的用途
 (英) Use of a selective progesterone receptor modulator for the
 manufacture of a medicament for treating an estrogen dependent
 condition

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 利普生物藥劑公司

(英) REPROS THERAPEUTICS INC.

代表人：(中) 傑 波多爾斯基

(英) J. PODOLSKI, JOSEPH S.

地址：(中) 美國德州烏蘭提伯拉克廣場二四〇八號 B 之七

(英) 2408 Timberloch Place, B-7, The Woodlands, TX 77380, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 傑 波多爾斯基

(英) PODOLSKI, JOSEPH S.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

四、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. 美國 ; 2006/10/24 ; 60/862,632 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明名稱：選擇性黃體激素受體調節劑用於製造治療雌激素依賴性病徵之藥物的用途

本發明的主題涉及激素治療法的領域。更具體地講，本發明的主題涉及在經歷雌激素和／或選擇性雌激素受體調節劑（SERM）治療的女性中，治療雌激素依賴性病徵（如子宮內膜增生和子宮內膜癌）的方法。本發明還涉及抑制子宮內膜增生的方法。本發明還涉及治療與子宮內膜異位相關的疼痛的方法。本發明還揭示用於實施包含投服黃體激素拮抗劑的組成物。本發明的各具體例還揭示鑒定用於實施所揭示的治療方法的新的選擇性黃體激素受體調節劑的方法。

六、英文發明摘要

發明名稱：Use of a selective progesterone receptor modulator for the manufacture of a medicament for treating an estrogen dependent condition

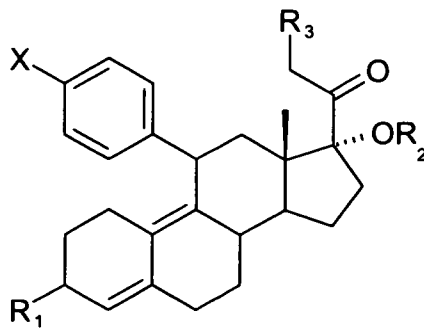
The subject matter of the instant invention is pertinent to the field of hormone therapy. More specifically, the subject matter of the instant invention concerns methods of treating estrogen-dependent conditions such as endometrial hyperplasia and endometrial cancer in a female undergoing estrogen and/or selective estrogen receptor modulator (SERM) therapy. The instant invention is also relevant to the suppression of endometrial proliferation. The instant invention is also relevant to the treatment of pain associated with endometriosis. The compositions for practicing the methods, comprising progesterone antagonists are also disclosed. Embodiments of the instant invention also disclose methods for identifying new selective progesterone receptor modulators for practicing disclosed methods of treatment.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 I



九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及抑制子宮內膜增生的組成物和方法。更具體地講，本發明涉及用於抑制子宮內膜增生的包含一或多種黃體激素拮抗劑的組成物。

相關申請的交叉參考

本申請案要求 2006 年 10 月 24 日提交的美國臨時專利申請號 60/862,632 為優先權文件，該內容併入本文為參考資料。

【先前技術】

雌激素是對包括以下的各種生理過程必需的一組激素：子宮和乳房的發育、骨密度的維持以及經由其對脂質方面的正面作用的心血管保護。雌激素的作用經由其與胞核中的雌激素受體結合而介導。在經典模型中，細胞核中未佔據的雌激素受體在結合雌激素時，需要與雌激素回應性基因的啓動子中的 DNA 序列相互作用的能力。結合 DNA 的雌激素受體或者正向或者負向調節這些基因的轉錄。

已知雌激素對乳房和子宮組織具有高增生性作用。例如，已證實停經的婦女採用非對抗性（unopposed）雌激素能導致子宮內膜增生和子宮內膜癌。相反地，黃體激素能有效對抗雌激素依賴性子宮內膜增生和癌症的發展。因此，為對抗非對抗性雌激素的作用，一般黃體激素作為激

素替代療法 (HRT) 的處方一部分。但是，近來來自婦女健康促進會 (Women's Health Initiative) 的大量臨床研究表明結合的雌激素和醋酸甲羟黃體激素的聯合療法增加發生心血管疾病、中風、肺阻塞和乳癌的風險。另外，在手術停經的獼猴中得到的實驗資料表明，雌激素和黃體激素的組合治療方案導致較高水準的乳腺增生和隨後的雌激素的單獨增加。共同投服黃體素還與突然性出血有關，從而進一步限定了其作為對抗雌激素的高增生性作用的藥物的適用性。

已知本領域很多化合物可影響雌激素受體的雌激素依賴性活化。依據各種不同的因素，這些化合物可以是模擬雌激素的完全雌激素性的、阻斷雌激素作用的完全拮抗雌激素性的或者是介於兩者之間的。將呈現混合的雌激素的和抗雌激素的性質的化合物稱為選擇性雌激素受體調節劑 (SERMs)。SERMs 以組織特異性方式呈現其雌激素的和抗雌激素的作用。其組織特異性機制並不清楚，但可能，尤其是，與輔阻遏物和共活化劑蛋白質的募集有關，它們的相關的表現水準隨組織類型和雌激素受體同種型 α 和 β 的組織特異性表現而變化。雌激素受體 α 是一種活化劑，而雌激素受體 β 可經由與雌激素受體 α 形成雜二聚體而抑制其活性。

SERMs 的雙重活性為婦女提供了數種潛在的優點。可使用 SERMs 的雌激素的性質治療或預防由雌激素缺乏引起的疾病，如骨質疏鬆症，同時使雌激素的某些不需要

的作用降到最低。相反地，可利用 SERMs 的拮抗雌激素的性質預防或治療諸如乳癌的疾​​病，其中雌激素活性是不合乎需要的。但是，子宮內膜增生一直與 SERM 療法相關，因此限制了其用途。

例如，已表明 SERM 他莫昔芬 (tamoxifen) 在乳房中為抗雌激素的，其中它阻斷雌激素的增生性作用，由此已發現其治療某些類型乳癌的益處。另一方面，他莫昔芬對骨和子宮呈現出雌激素的作用，並一直與子宮內膜增生和子宮內膜癌的發病率增加有關，從而限定了其作為抗雌激素藥的用途。

對靈長類的初步研究似乎表明，抗黃體素藥對子宮內膜具有抗增生作用。但是，存在一種擔心，即長期用抗黃體素藥治療可能導致由非對抗性雌激素作用引起的子宮內膜增生。幾個最近對成年婦女的調查研究已顯示，在長期用高劑量的抗黃體素治療過程中，子宮內膜增厚，推測可能是非對抗性雌激素活性的結果，其在低劑量中並不出現。

目前對能對抗雌激素的增生性作用，同時保持雌激素對身體的有益作用的適於長期投服的治療方案，一直存在一種需求。

【發明內容】

本發明提供抑制子宮內膜增生的方法，該方法包括至有此需要的患者投服有效量的黃體激素拮抗劑以抑制子宮

內膜組織增生。所述有此需要的患者可以是患有子宮內膜異位的女性。所述黃體激素拮抗劑可以是純的抗黃體素藥或者選擇性黃體激素受體調節劑（SPRM）。在一較佳的具體例中，所述黃體激素拮抗劑對糖皮質激素受體具有低的親和力。在另一較佳的具體例中，投服女性黃體激素拮抗劑降低女性黃體期的黃體激素含量。在又一較佳的具體例中，投服女性黃體激素拮抗劑基本上不降低女性的雌激素含量。

在另一方面，本發明提供在雌激素和 SERM 療法中使用黃體激素拮抗劑以預防雌激素依賴性病症的方法。更具體地講，本發明在經歷包括投服雌激素或 SERM 的療法的女性中，使用足以抑制子宮內膜增生的量的黃體激素拮抗劑。例如，所述患者可以是經歷激素替代療法的停經的或停經後的女性。在又一方面，本發明提供在雌激素和 SERM 療法中使用黃體激素拮抗劑以預防子宮內膜增生和／或子宮內膜癌的發展的方法。所述黃體激素拮抗劑可以是抗黃體素藥或者選擇性黃體激素受體調節劑（SPRM），只要所使用的黃體激素拮抗劑的量能有效抑制子宮內膜增生即可。

在又一方面，本發明提供使用黃體激素拮抗劑治療與子宮內膜異位有關的疼痛的方法。所述黃體激素拮抗劑可用於長期治療與子宮內膜異位有關的疼痛。

【實施方式】

發明詳述

術語“有效劑量”指足以達到所要求的作用的組成物中活性成分的量，所述作用可以是例如抑制子宮內膜增生或治療與子宮內膜異位有關的疼痛。

術語“選擇性黃體激素受體調節劑”指以組織特異性方式影響黃體激素受體功能的化合物。所述化合物在某些組織中（例如子宮中）可作為黃體激素受體拮抗劑，而在其他組織中作為黃體激素受體激動劑。

術語“治療”或“處理”指治療學上的治療和預防性或防治性的措施，其中其目的是預防或減慢（減輕）不需要的生理學改變或紊亂。對於本發明的目的，有益的或所要求的臨床結果包括，但不限於，緩解症狀、減輕疾病程度、穩定（即不加重）疾病狀態、延遲或減慢疾病進展、緩解或減輕疾病狀態以及減輕（無論部分或全部）病症，無論是可檢測到的或不可檢測到的。“治療”還可指與如果不接受治療所期望的存活率相比延長的存活率。需要此種治療的那些患者包括已患有所述病症或疾病的患者以及有易於患所述病症或疾病的傾向的受治療者，或其中需要預防所述病症或疾病的那些受治療者。

術語“黃體激素激動劑”指與黃體激素受體結合並模擬該天然激素的作用的化合物。

術語“黃體激素拮抗劑”指與黃體激素受體結合並抑制黃體激素作用的化合物。

在本文有關子宮內膜組織的增生中使用的術語“抑制

”或“阻止”指相對於相同條件下未治療的子宮內膜組織，在投服黃體激素拮抗劑時子宮內膜組織的有絲分裂增生受到抑制，並且其與經由例如細胞凋亡的細胞死亡不同。黃體激素拮抗劑在抑制子宮內膜有絲分裂增生中的活性可例如在子宮細胞系中，經由例如比較用黃體激素拮抗劑處理的細胞與對照（未處理）細胞中結合的溴去氧尿核苷（BrdU）來測定。

在本文有關女性激素含量中使用的術語“基本上不降低”指在投服本發明的組成物期間，激素含量保持在正常範圍。因此，認為只要激素含量保持在正常範圍內，可出現激素含量的某些降低。

在本文有關女性激素含量中使用的術語“基本上不升高”指在投服本發明的組成物期間，激素含量保持在正常範圍。因此，認為只要激素含量保持在正常範圍內，可出現激素含量的某些升高。

本發明涉及使用有效量的黃體激素拮抗劑抑制子宮內膜增生。所述方法起因於意外地發現，即某些黃體激素拮抗劑對子宮內膜增生呈現相反的（inverse）劑量依賴性作用，同時雌激素含量保持在正常範圍內。特別是，已發現儘管在高和低劑量下觀測到相似的雌激素含量，但長期投服高劑量的抗黃體製劑藥 / SPRM CDB-4124 抑制子宮內膜增生，而低劑量不能抑制子宮內膜增生，且甚至趨向於促進子宮內膜增生。特別令人吃驚的是，對於高劑量下抗黃體製劑藥 / SPRM RU 486 不能抑制子宮內膜增生，下

[S]

文進行證實，近期數個報告報導長期投服高劑量的抗黃體製劑藥促進子宮內膜增生，推測原因是非對抗性雌激素的作用。本發明亦證實黃體激素拮抗劑出人意料地可治療與子宮內膜異位有關的疼痛。

在下述的包括 6 個月期間每日投服有效量的黃體激素拮抗劑的治療方案過程中，子宮內膜增生的抑制證明了這種黃體激素拮抗劑的用途，其中需要慢性／長期投服。關於這一點，本發明的方法可包括在至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31 日或更多日的投服期間內，投服包含足以抑制子宮內膜增生的量的黃體激素拮抗劑的組成物。還可將該組成物投服至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 個月或更多個月的投服期。還可將該組成物投服至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 年或更多年的投服期。在投服期間，可將組成物每日投服，或者以諸如每隔一日、每隔一月等週期性投服。還可將組成物間歇性投服。例如，可將組成物投服 1、2、3、4、5 個月或更多個月的投服期，接著中斷一段時期，然後投服 1、2、3、4、5 個月或更多個月的投服期，依此類推。

“間歇投服”指在一段時間內投服治療有效量的黃體激素拮抗劑，接著經過一段時間的停藥，其後進入另一段投服期，以此類推。

“停藥期”或“中斷期”指在以日、週、月為單位的

[S :

停藥或兩次投服黃體激素拮抗劑之間的停藥期。停藥期的時間段可以比投服期長或比投服期短，但總是比投服期間的給藥間隔時間長。例如，當投服期包括每日、每週、每月給藥時，則停藥期分別為至少 2 天，至少 8 天或至少 32 天。因此，停藥期可以為至少約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32 或更多天。

在一具體例中，間歇投服所述組成物，以使患者在至少一個停藥期間內經歷月經。該方法有望避免因用黃體激素拮抗劑延長治療而可能伴有的與子宮內膜增厚或停滯有關的不利作用，如斑點、突發性出血、子宮內膜過度增生或子宮內膜癌。對於患者來說，至少一個，且較佳每個停藥期具有足夠的長的時間以經歷月經。更佳地，所述患者在每個停藥期間經歷月經。在一特別佳的具體例中，每日投服所述組成物，投服期 4 個月，接著是一個停藥期，在此期間患者經歷月經，隨後是另一個 4 個月的投服期，如此等等。

選擇性地，在停藥期間可以投服促性腺激素釋放激素 (GnRH) 激動劑或拮抗劑，以促使子宮內膜脫落或更新。GnRH 激動劑的非限制性實例包括那法瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林、triptorelin、戈舍瑞林、[DLys⁶]GnRH、[DAla⁶]GnRH 等。GnRH 拮抗劑的非限制性實例包括組氨瑞林、阿巴瑞克和在美國專利號 4,409,208、4,547,370、

4,565,804、4,569,927 和 4,619,914 中發現的那些拮抗劑，其全部內容併入本文為參考資料。

選擇性地，在停藥期可以投服黃體製劑 (progestin)，以使患者獲得正常月經。投服黃體製劑較佳導致模擬月經期間黃體激素含量的自然產生或下降的黃體激素分佈。這樣的治療方案是本領域熟知的。在停藥期間投服黃體製劑除了對抗投服黃體激素拮抗劑所公認的作用外，也可提供對抗雌激素的作用，因此可有助於治療雌激素-依賴性病徵如子宮內膜增厚。黃體製劑的非限制性實例包括美屈黃體激素、甲羥黃體激素、甲地黃體激素、炔諾酮、黃體激素、羥基黃體激素、乙酸基孕烯醇酮、烯丙雌醇、環丙黃體激素、去氧孕烯、地美炔酮、炔黃體激素、二醋酸炔諾醇、gestadene、炔雌烯醇等。

在一具體例中，患有子宮內膜異位的女性患者投服包含有效量抑制子宮內膜增生的黃體激素拮抗劑的組成物。在相關的具體例中，將包含有效治療與子宮內膜異位相關的疼痛的量的黃體激素拮抗劑的組成物投服至患有子宮內膜異位的女性。例如，投服所述黃體激素拮抗劑可降低與子宮內膜損害有關的疼痛。疼痛是子宮內膜異位最普遍和最使人虛弱的症狀，並且是該疾病的藥物和手術治療的最主要的適應症。疼痛可表現為經痛 (dysmenorrhea)、骨盤痛、背痛、腹部痛、乳房痛、性交困難等。投服黃體激素拮抗劑還可降低子宮內膜損害的體積。治療子宮內膜異位的目前療法包括 GnRH 激動劑，其包括經由抑制卵巢雌

[S]

激素分泌誘發假性停經狀態，因此不用於長期投服，原因是骨密度丟失、體內總鈣缺失和其他骨質疏鬆樣副作用。可長期投服本發明組成物，同時雌激素含量沒有明顯的降低。

在另一具體例中，本發明提供經由共同投服有效抑制子宮內膜增生的量的黃體激素拮抗劑，治療與目前使用雌激素性化合物（如雌激素或 SERMS）的激素療法相關的雌激素依賴性病症的方法。與目前雌激素 / SERM 激素療法相關的雌激素依賴性病症包括，但不限於，子宮內膜增生和子宮內膜癌。關於這一點，可將所述孕黃體激素拮抗劑作為組合激素療法的一部分，在雌激素或 SERMS 投服之前、期間或之後投服。

在又一具體例中，本發明提供一種激素替代療法，其包括停經或停經後的女性投服有效量的黃體激素拮抗劑和雌激素性化合物，其中黃體激素拮抗劑的量能有效抑制雌激素依賴性病症。雌激素性化合物可以是雌激素或 SERM。可將雌激素性化合物在投服黃體激素拮抗劑之前、之後投服，或者與其共同投服。雌激素依賴性病症可以是，但不限於，子宮內膜增生、子宮內膜過度增生或子宮內膜癌。

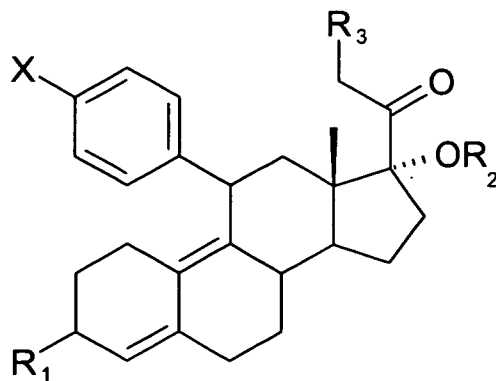
在本發明各方法的一較佳具體例中，女性投服所述黃體激素拮抗劑基本上不降低女性的雌激素含量。因此，本發明提供比目前經常使用促性腺激素釋放激素（GnRH）激動劑，如 Lupron[®]（醋酸亮丙瑞林），治療子宮內膜異

位的療法的優點。

在本發明各方法的另一較佳具體例中，投服女性所述黃體激素拮抗劑基本上不增加女性的黃體激素含量。更佳地，女性投服所述黃體激素拮抗劑降低女性的黃體激素含量，特別是黃體期的黃體激素含量。

在本發明各方法的又一較佳具體例中，所述黃體激素拮抗劑對糖皮質激素受體呈現降低的親和力。更佳地，黃體激素拮抗劑對黃體激素受體的結合親和力為黃體激素拮抗劑對糖皮質激素受體的結合親和力的至少 1.5 倍。

技術人員在實施本發明中可使用具有上述化合物特性的任何已知的黃體激素拮抗劑。特別適用的包括諸如在美國專利 6,861,415（經由引用全文結合到本發明中）中揭示的那些化合物，它們是具有以下通式的 21-經取代的 19-去甲孕甾烷（norpregnane）：



其中：

X 可以是，例如烷基、烯基、炔基、氫、鹵基、單烷基胺基或二烷基胺基，如 N,N-二甲胺基；

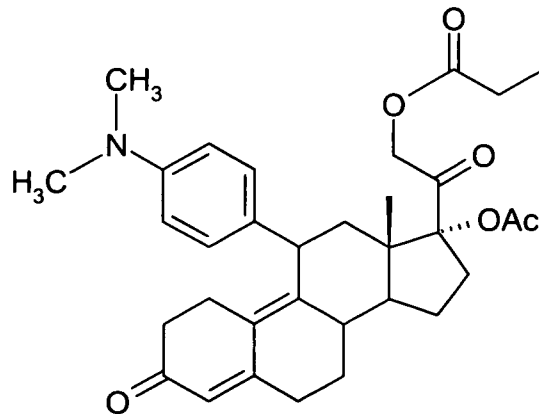
R₁ 可以是，例如 O、NOH 或 NO-甲基；

R_2 可以是，例如氫或乙醯基；以及

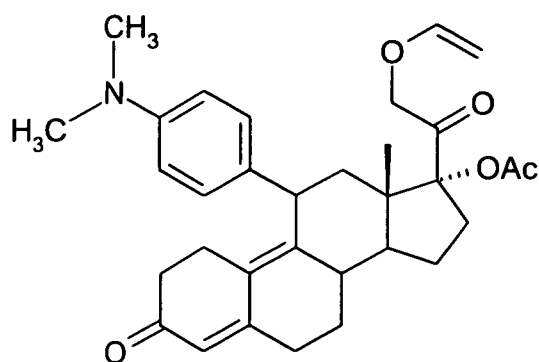
R_3 可以是，例如甲氧基、甲醯氧基、乙醯氧基、醯氧基、S-烷氧基、乙醯基噻吩甲醯基、甘胺酸酯（glycimate）、乙烯基醚、乙醯氧基甲基、碳酸甲酯、鹵素、甲基、羥基或乙氧基。

21-經取代的 19-去甲孕甾烷的實例包括，但不限於，以下所述的 24 個化合物。

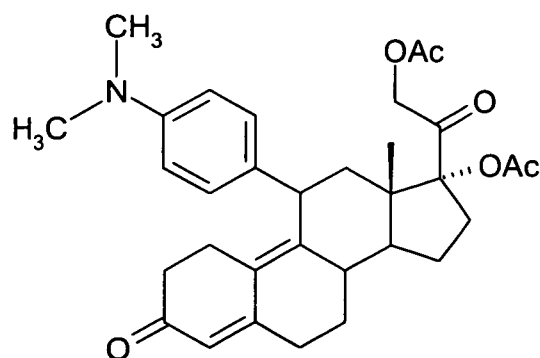
1. 具有以下結構式的 CDB-4247（21-丙醯[[1]]氧基-17 α -乙醯氧基-11 β -（4N,N-二甲胺基苯基）-19-去甲孕甾（norpregna）-4,9-二烯-3,20-二酮）：



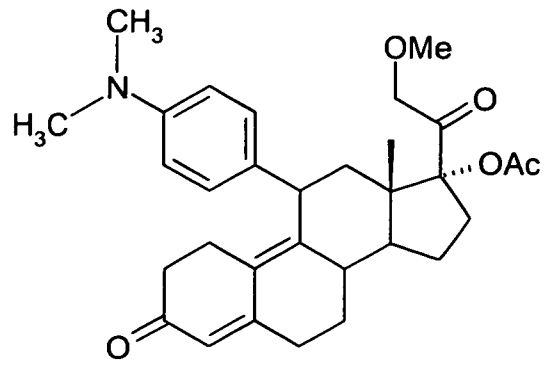
2. 具有以下結構式的 CDB-4361（21-乙烯基醚-17 α -乙醯氧基-11 β -（4N,N-二甲胺基苯基）-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮）：



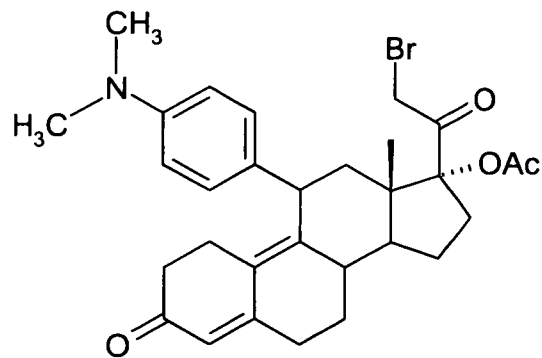
3. 具有以下結構式的 CDB-4059 (21-乙醯氧基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



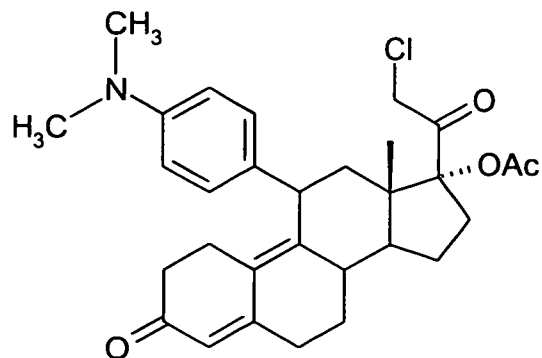
4. 具有以下結構式的 CDB-4124 (21-甲氧基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



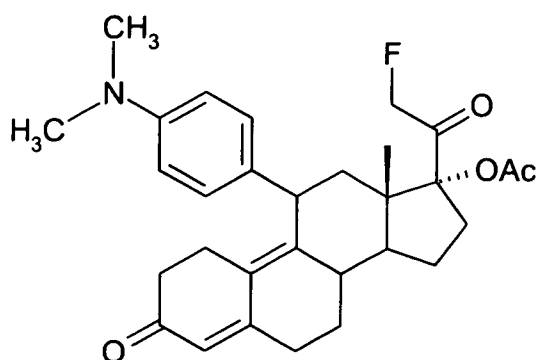
5. 具有以下結構式的 CDB-4031 (21-溴 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



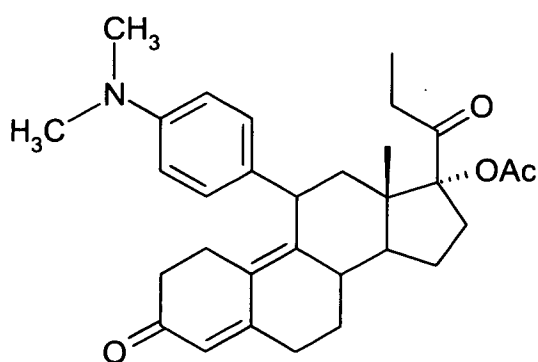
6. 具有以下結構式的 CDB-3876 (21-氯 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



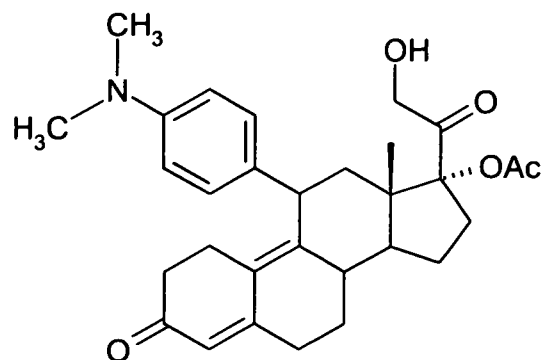
7. 具有以下結構式的 CDB-4058 (21-氟 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



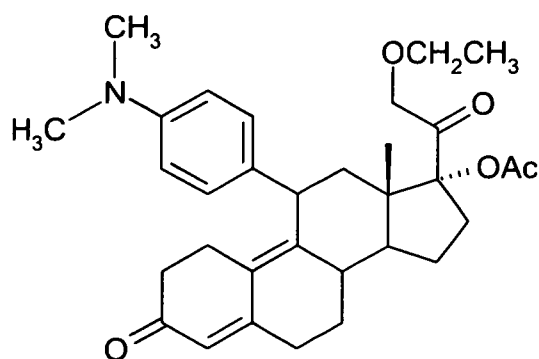
8. 具有以下結構式的 CDB-4030 (21-甲基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



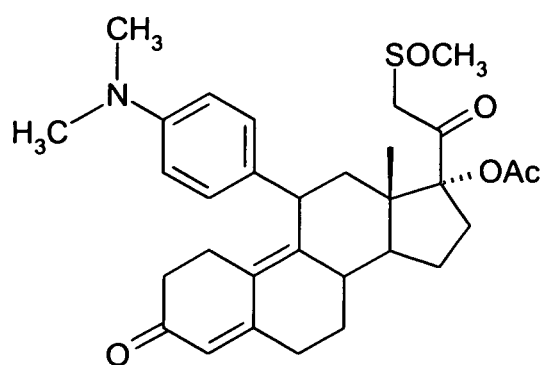
9. 具有以下結構式的 CDB-4152 (21-羥基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



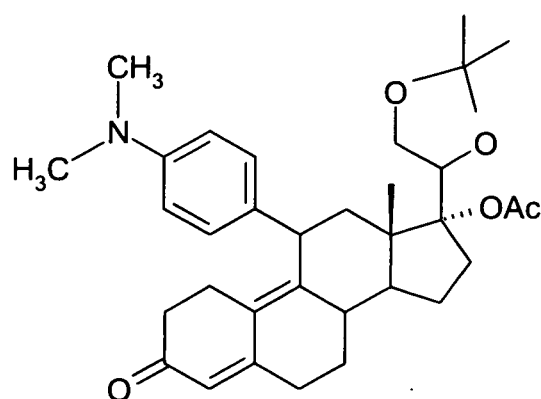
10. 具有以下結構式的 CDB-4167 (21-乙氧基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



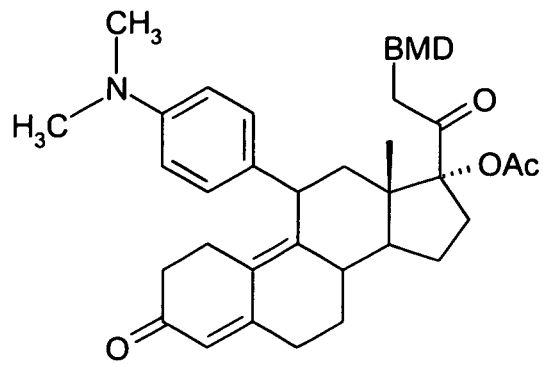
11. 具有以下結構式的 CDB-4101 (21-甲氧基硫基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



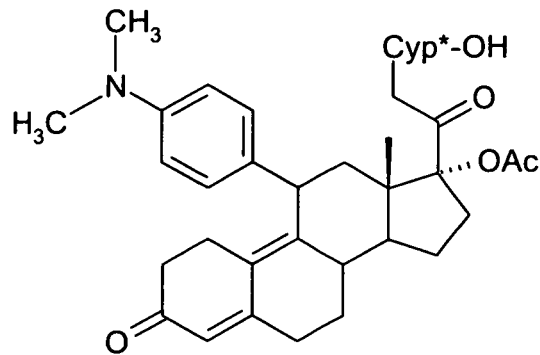
12. 具有以下結構式的 CDB-4110 (21-縮酮 -17 α -乙酰氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



13. 具有以下結構式的 CDB-4111 (21-BMD-17 α -乙酰氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :

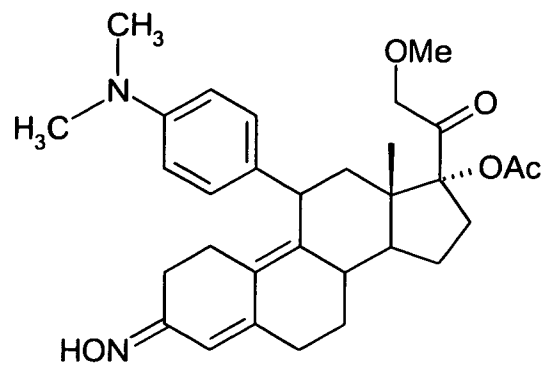


14. 具有以下結構式的 CDB-4125 (21- (Cyp*-羥基) -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :

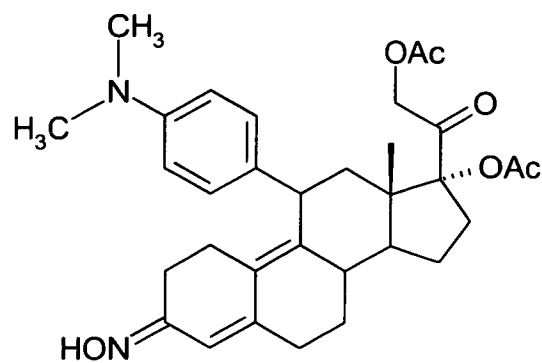


*Cyp = 3-環戊基丙醯氧基 -

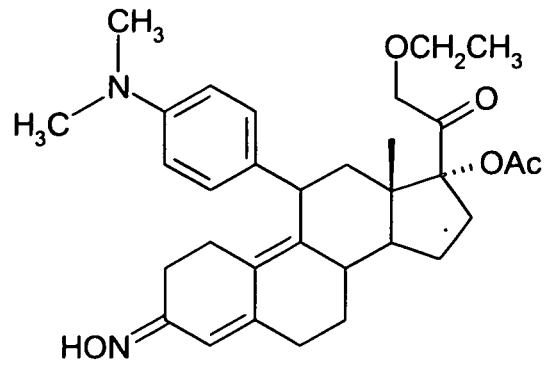
15. 具有以下結構式的 CDB-4205 (3-羥基胺基 -21-甲氧基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



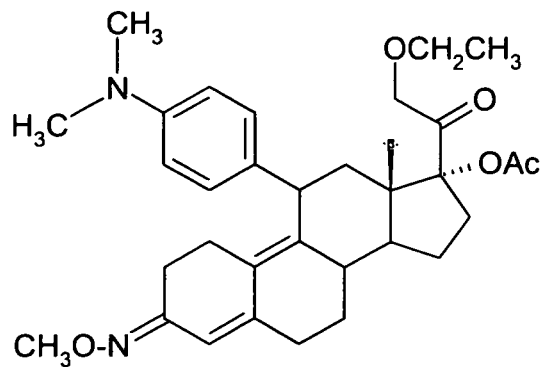
16. 具有以下結構式的 CDB-4206 (3-羥基胺基 -21-乙醯氧基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



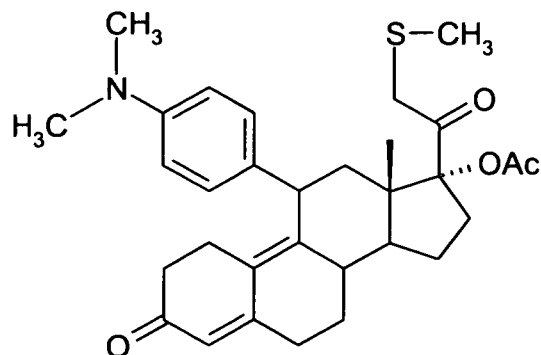
17. 具有以下結構式的 CDB-4226 (3-羥基胺基 -21-乙氧基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



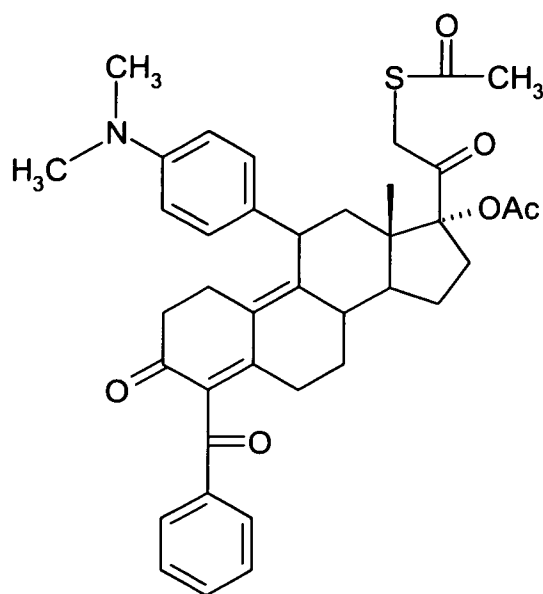
18. 具有以下結構式的 CDB-4262 (3-甲氧基胺基 - 21-乙氧基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) - 19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



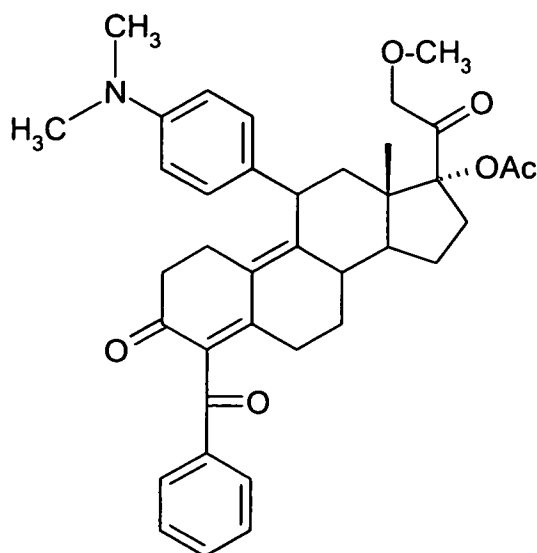
19. 具有以下結構式的 CDB-4223 (21-甲硫基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



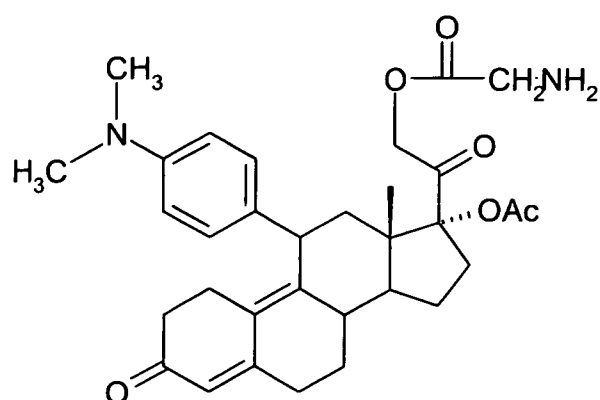
20. 具有以下結構式的 CDB-4119 (4-苯偶姻 (benzoin) -21-乙醯基硫基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



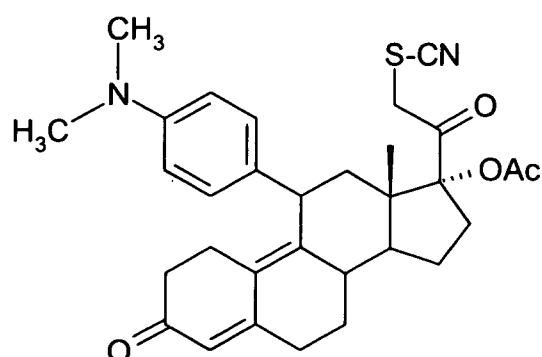
21. 具有以下結構式的 CDB-4239 (4-苯偶姻 -21-甲氧基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



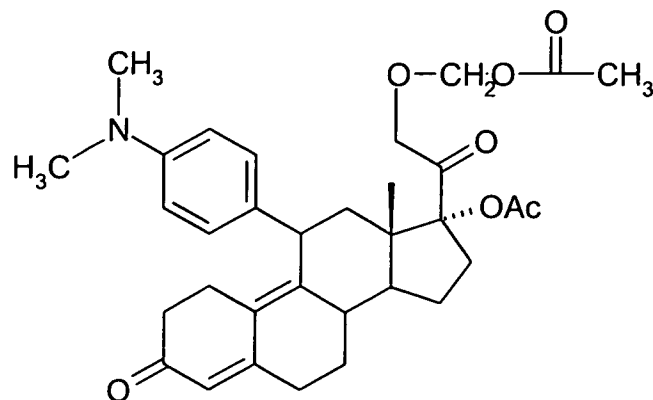
22. 具有以下結構式的 CDB-4306 (21-甘胺酸酯 (glycinate) -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



23. 具有以下結構式的 CDB-4352 (21-氰基硫基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



24. 具有以下結構式的 CDB-4362 (21-甲氧基乙醯基 -17 α -乙醯氧基 -11 β - (4N,N-二甲胺基苯基) -19-去甲孕甾 -4,9-二烯 -3,20-二酮) :



以上揭示的 24 個化合物的 11 β -單去甲基化衍生物（即其中 X 為 N-甲基胺基的化合物）也特別適用於實施本發明。關於這一點，已證實一種 CDB-4124 的單去甲基化衍生物，CDB-4453（21-甲氧基-17 α -乙醯氧基-11 β -（4-N-甲胺基苯基）-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮）比其母體具有甚至更低的抗糖皮質激素活性。Attardi 等人，2002，Mol. Cell. Endocrin. 188：111-123，其內容併入本文為參考資料。

雖然較佳為以上通式的化合物及其單去甲基化衍生物，但可將任何黃體激素拮抗劑用於本發明的對黃體激素受體的拮抗作用的實施中。較佳地，所述黃體激素拮抗劑具有一或多種以下特性：低的抗糖皮質激素活性、極小的雌激素的和抗雌激素活性，並且基本上不升高黃體激素含量。

用於本發明的抗黃體製劑藥包括，但不限於 asoprisnil（苯甲醛，4-[(11 β ,17 β)-17-甲氧基-17-(甲氧基甲基)-3-酮基雌-4,9-二烯-11-基]

[S:]

- 1 - (E) - 脞) ; J867) 、 其代謝物 J912 (4 - [17 β - 羥基 - 17 α - (甲氧基甲基) - 3 - 酮基雌 - 4,9 - 二烯 - 11 β - 基] 苯甲醛 - (1E) - 脞) , 以及 DE43 32 283 和 DE 43 32 284 中描述的其他化合物 ; CDB - 2914 (17 α - 乙醯氧基 - 11 β - (4 - N,N - 二甲胺基苯基) - 19 - 去甲孕甾 - 4,9 - 二烯 - 3,20 - 二酮) 以及 Stratton 等人 , 2000 , Hu. Reprod. 15 : 1092-1099 中揭示的其他化合物 ; JNJ-1250132 和 Allan 等人在 2006 , Steroids 71 : 949-954 中描述的其他化合物 ; Zhi 等人在 1998 , J. Med. Chem. 41 : 291-302 中描述的 5 - 芳基 - 1,2 - 二氫色烯並 [3,4-f] 喹啉 ; Zhang 等人的美國專利 Nos. : 6,509,334 、 6,566,358 和 6,713,478 中描述的 1,4 - 二氫 - 苯並 [d][1,3] 噁嗪 - 2 - 酮 ; Fensome 等人的美國專利 No.6,391,907 中描述的 1,3 - 二氫 - 吡啶 - 2 - 酮 ; Ulrich 等人的美國專利 No.6,417,214 中描述的 2,3 - 二氫 - 1H - 吡啶 ; Zhang 等人的美國專利 No.6,380,235 中描述的苯並咪唑酮及其類似物 ; Collins 等人的美國專利 No.6,339,098 中描述的 2,1 - 苯並異噁唑啉 2,2 - 二氧化物 ; Santilli 等人的美國專利 Nos. : 6,306,851 和 6,441,019 中描述的環胺基甲酸酯和環醯胺 ; Zhang 等人的美國專利 No.6,369,056 中描述的環脲和環醯胺 ; 以及 Zhang 等人的美國專利 No.6,358,948 中描述的噁唑啉酮及苯並噁嗪衍生物。

可用於本發明的其他抗黃體製劑藥包括 , 但不限於 , (6 α ,11 β ,17 β) - 11 - (4 - 二甲胺基苯基) - 6 - 甲基 -

[S]

4',5'-二氫螺[雌-4,9-二烯-17,2'(3'H)-咪喃]-3-酮(ORG-31710)和美國專利 No. 4,871,724 中揭示的其他化合物；(11 β ,17 α)-11-(4-乙醯基苯基)-17,23-環氧基-19,24-二降膽甾-4,9,20-三烯-3-酮(dinorchola-4,9,20-trien-3-one)(ORG-33628)；(7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-二甲胺基苯基-7-甲基)-4',5'-二氫螺[雌-4,9-二烯-17,2'(3'H)-咪喃]-3-酮(ORG-31806)和美國專利 No. 4,921,845 中揭示的其他化合物；ZK-112993 和 Michna 等人在 1992, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 41: 339-348 中揭示的其他化合物；ORG-31376；ORG-33245；ORG-31167；ORG-31343；RU-2992；RU-1479；RU-25056；RU-49295；RU-46556；RU-26819；LG1127；LG120753；LG120830；LG1447；LG121046；CGP-19984A；RTI-3021-012；RTI-3021-022；RTI-3021-020；RWJ-25333；ZK-136796；ZK-114043；ZK-230211；ZK-136798；ZK-98229；ZK-98734 和 ZK-137316。

本發明還可使用的其他抗黃體製劑藥包括，但不限於，米非司酮(11 β -[對-(二甲胺基)苯基]-17 β -羥基-17-(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮；RU 486)和美國專利 Nos.：4,386,085、4,447,424、4,519,946 和 4,634,695 中揭示的其他化合物；Jiang 等人在 2006, Steroids 71: 949-954 中描述的含磷的 17 β -側鏈米非司酮類似物；奧那司酮(11 β -[對-(二甲胺基)苯基]-

[S]

17 α -羥基-17-(3-羥基丙基)-13 α -雌-4,9-二烯-3-酮)和美國專利 No. 4,780,461 中揭示的其他化合物；利洛司酮((Z)-11 β -[(4-二甲胺基)苯基]-17- β -羥基-17 α -(3-羥基-1-丙烯基)雌-4,9-二烯-3-酮)和美國專利 No. 4,609,651 中揭示的其他化合物；11 β -經取代的 19-降甾族化合物，如 Belagner 等人在 1981, *Steroids* 37: 361-382 中揭示的 11 β -(4-甲氧基苯基)-17 β -羥基-17 α -乙炔基-4,9-雌二烯-3-酮；11 β -芳基-4-雌烯(estrenes)，如美國專利 No. 5,728,689 中揭示的(Z)-11 β -[(4-二甲胺基)苯基]-17 β -羥基-17 α -(3-羥基-1-丙烯基)雌-4-烯-3-酮；美國專利 Nos.: 5,843,933 和 5,843,931 中揭示的 11 β -芳基-雌烯(estrene)；11-苯甲醛肟-雌二烯衍生物，如美國專利 No. 5,693,628 中揭示的 4-[17 β -甲氧基-17 α -(甲氧基甲基)-3-酮基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯甲醛-1-(E)-肟；11-苯甲醛肟-17 β -甲氧基-17 α -甲氧基甲基-雌二烯衍生物，如美國專利 No. 5,576,310 中揭示的 4-[17 β -甲氧基-17 α -(甲氧基甲基)-3-酮基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯甲醛-1-(E)-[O-(乙胺基)羰基]肟；S-經取代的 11 β -苯甲醛肟-雌-4,9-二烯-碳酸硫醇酸酯，如 WO 99/45023 中揭示的 4-[17 β -甲氧基-17 α -(甲氧基甲基)-3-酮基雌-4,9-二烯-11 β -基]苯甲醛-1-(E)-[O-(乙硫基)羰基]肟；類固醇酯，如

DE 19652408、DE4434488、DE4216003、DE4216004 和 WO 98/24803 中描述的 (Z) - 6' - (4 - 氰基苯基) - 9,11 α - 二氫 - 17 β - 羥基 - 17 α - [4 - (1 - 酮基 - 3 - 甲基丁氧基) - 1 - 丁烯基]4'H - 萘並 [3',2',1';10,9,11]雌 - 4 - 烯 - 3 - 酮；氟化 17 α - 烷基鏈類固醇，如 WO 98/34947 中所述的 11 β - (4 - 乙醯基苯基) - 17 β - 羥基 - 17 α - (1,1,2,2,2 - 五氟乙基) 雌 - 4,9 - 二烯 - 3 - 酮；17 - 螺呋喃 - 3' - 亞基類固醇，如美國專利 No. 5,292,878 中揭示的 11 β - (4 - 乙醯基苯基) - 19,24 - 二去甲 - 17,23 - 環氧基 - 17 α - 膽甾 - 4,9,20 - 三烯 - 3 - 酮；(Z) - 11 β ,19 - [4 - (3 - 吡啶基) - 鄰 - 伸苯基] - 17 β - 羥基 - 17 α - [3 - 羥基 - 1 - 丙烯基] - 4 - 雄甾烯 - 3 - 酮以及美國專利 No. 5,439,913 中揭示的其他化合物；13 - 烷基 - 11 - β - 苯基甾烷，如美國專利 No. 5,446,036 中揭示的 11 β - [4 - (1 - 甲基乙炔基) 苯基] - 17 α - 羥基 - 17 β - (3 - 羥基丙基) - 13 α - 雌 - 4,9 - 二烯 - 3 - 酮；11 - 芳基類固醇，如美國專利 No. 4,921,845 中揭示的 4',5' - 二氫 - 11 β - [4 - (二甲胺基) 苯基] - 6 β - 甲基螺 [雌 - 4,9 - 二烯 - 17 β ,2' (3'H) - 呋喃] - 3 - 酮；美國專利 Nos. : 4,829,060, 4,814,327 和 5,089,488 中揭示的 11 - β - 芳基 - 雌二醇；美國專利 Nos. : 5,739,125, 5,407,928 和 5,273,971 中揭示的 11 β - 芳基 - 4,9 - 甾二烯 (gonadiens) 和 11 β - 芳基 - 13 - 烷基 - 4,9 - 甾二烯；EP289073 中揭示的 11 - β - 芳基 - 6 -

烷基（或烯基或炔基）類固醇；美國專利 No. 5,093,507 中揭示的 10- β ,11- β -橋接類固醇；美國專利 No. 5,244,886 中揭示的 11- β -芳基-14- β -類固醇；美國專利 Nos. : 5,095,129、5,446,178、5,478,956 和 5,232,915 中揭示的 19,11- β -橋接類固醇；美國專利 No. 5,684,151 中揭示的 1-芳基磺醯基、芳基羰基和 1-芳基磷醯基-3-苯基-1,4,5,6-四氫噻嗪；美國專利 No. 5,753,655 中揭示的 1-芳基磺醯基、芳基羰基和芳基硫代羰基噻嗪基衍生物；美國專利 Nos. : 5,688,808、5,693,646、5,693,647、5,696,127、5,696,130 和 5,696,133 中揭示的 1,2-二氫-[1,2-g]喹啉衍生物和 1,2-二氫-色烯-[3,4-f]喹啉衍生物；Kang 等人在 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 : 907-910 中所述的源於 (8S,13S,14R) - 7-氧雜-雌-4,9-二烯-3,17-二酮 1 的氧雜-類固醇 6；Kang 等人在 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17 : 2531-2534 中所述的 7-氧雜-類固醇 4。

在較佳具體例中，所述黃體激素拮抗劑是抗黃體製劑藥 / SPRM CDB-4124 (21-甲氧基-17 α -乙醯氧基-11 β -(4N,N-二甲胺基苯基)-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮)。實施例 10 證明投服高劑量 (50mg/日) 的 CDB-4124 能抑制成人女性的子宮內膜增生，但是在低劑量 (25mg/日和 12.5mg/日) 下並不抑制子宮內膜增生。

[S:]

可將本發明的黃體激素拮抗劑組成物投服患者，該患者正經歷與子宮內膜增生或子宮內膜癌風險或發病率增加相關的任何激素療法。這些療法可包括，但不限於，給予雌激素或者投服 SERMs。還可將本發明的黃體激素拮抗劑組成物投服正經歷抗雌激素的治療的患者，原因是所述患者可得益於黃體激素拮抗劑化合物在子宮的內膜組織中發揮的抗增生作用。

當前投服 SERMs 治療各種疾病，包括乳癌、骨質疏鬆症、結腸癌、神經退化性疾病（如帕金森氏症和阿茲海默氏症）、心血管疾病、陰道萎縮和肥胖症。但是，SERM 療法與子宮內膜增生和子宮內膜癌有關。例如，他莫昔芬（tamoxifen）治療乳癌導致具有完整子宮的婦女的約 20% 非典型增生的發病率。呈現非典型子宮內膜樣本的患者的 25% 具有發展為癌症的可能性。投服足夠劑量的本發明化合物能對抗用 SERMs 治療所伴隨的過度增生。可將本發明化合物與 SERMs 組合給藥以治療任何以上提及的疾病。

目前作為激素替代療法（HRT）的一部分，投服於不再產生雌激素的停經後婦女。但是，目前認為僅用雌激素的療法對於具有完整子宮的婦女是不安全的，原因是其伴隨有子宮內膜增生。處方中通常共同投服黃體製劑以對抗雌激素的高增生作用，但是在 WHI 研究中，雌激素加入一直與乳癌關聯，並可能導致突然出血。可將本發明化合物作為激素替代療法的一部分與雌激素組合投服。

[S]

本發明中揭示的化合物可作為子宮中的黃體激素拮抗劑。本發明的化合物可適用於經歷激素替代療法的停經期婦女所要求的長期使用，其他適應症亦適合。當考慮此種用法時，所述化合物較佳僅具有降低糖皮質激素受體結合活性，因此，所述化合物基本上不干擾糖皮質激素受體的活性。所以，應用所述化合物可降低當使用對糖皮質激素受體具有高親和性的抗黃體製劑藥時一般發現的副作用，如情緒變化、疲勞和體重減輕等。

在另一具體例中，本發明說明可用於鑒定具有選擇性黃體激素受體結合活性的化合物的方法。這些方法包括受體結合和體內生物檢定法，如抗-McGinty、抗-Clauberg、糖皮質激素、雌激素的、雄激素的、抗-糖皮質激素（AG）、抗雌激素和抗雄激素活性以及性交後和抗排卵活性，其中使用本發明的先導化合物作為參考物。

在另一具體例中，本發明說明還可分析潛在的 SPRMs 對人細胞內轉錄活性的作用。當使用本發明揭示的 SPRMs 作為參考物時，該分析可提供以下有關資訊：

（1）SPRM's 與受體的相互作用，（2）經活化受體與其他轉錄因數的相互作用，（3）黃體激素應答元件（PRE）上轉錄複合物的活化；以及最終其對基因表達的作用。

在這些實驗中，可將表達 hPR-B 質粒與相關領域技術熟練人員已知的任何受體在 PRE-依賴性啟動子存在下，共轉染到 HeLa、HepG2 或 T47D 細胞內。所述受體可包括，但不限於，螢光酶、 β -半乳糖苷酶、綠螢光蛋白、紅螢

光蛋白或黃螢光蛋白。轉染後，將細胞用試驗化合物或者用作陽性對照的本申請中揭示的其中一種 SPRMs 處理。處理後，將細胞進行受體表現測試。

在另一具體例中，本發明說明可對預期的 SPRMs 進行測試，以測定其在人淋巴細胞系 CEM-7 中對抗地塞米松（dexamethasone）誘發的細胞死亡的能力，並與本說明書揭示的 SPRMs 的作用相比較。在這些實驗中，可加入導致細胞死亡濃度的地塞米松。然後將細胞用濃度在 10^{-6} 至 10^{-8} M 之間的 RU486（一種本發明的 SPRMs）或者試驗化合物處理。

本發明可使用的黃體激素拮抗劑化合物可經由使用本領域已知的合成化學技術，如美國專利 No. 6,861,415 揭示的方法合成。應清楚的是在所述反應條件下，某些官能基可干擾其他反應物或試劑，因此可需要暫時的保護。保護基的使用在 “Protective Groups in Organic Synthesis”，第 2 版，T. W. Greene & P. G. M. Wutz，Wiley-Interscience（1991）中描述。

在一具體例中，本發明組成物包含一或多種黃體激素拮抗劑或其藥學上可接受的鹽。根據製備的不同條件，所得到的鹽化合物可以是中性或鹽的形式。鹽的形式包括水合物和其他溶劑化物，還包括晶體的多晶型。本發明可使用這些最終產物的游離鹼和鹽。

可以以本身已知的方式，使用鹼性試劑（如鹼）或者經由離子交換，將酸加成鹽轉化為游離鹼。所得到的游離

鹼還可與有機或無機酸形成鹽。

在製備酸加成鹽中，較佳使用適於形成藥學上可接受的鹽的這類酸。這類酸的實例為鹽酸、硫酸、磷酸、硝酸、脂肪酸、脂環羧酸或磺酸，如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羥基乙酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、葡糖醛酸、富馬酸、馬來酸、羥基馬來酸、丙酮酸、門冬胺酸、谷胺酸、對羥基苯甲酸、雙羥萘酸、乙磺酸、羥基乙磺酸、苯乙酸、扁桃酸、alogenbensenesulfonic acid、甲苯磺酸、黏酸、半乳糖醛酸或萘磺酸。本發明可使用所有晶型的多晶體。

本發明還可使用鹼加成鹽，其可經由按常規方式使所述游離酸形式與足量的所要求的鹼接觸，生成所述鹽。所述游離酸形式可經由按常規方式使所述鹽形式與酸接觸，然後單離該游離酸來再生。藥學上可接受的鹼加成鹽可用金屬或胺形成，例如鹼金屬和鹼土金屬或者有機胺。作為陽離子使用的金屬實例是鈉、鉀、鈣、鎂等。適合的胺的實例是胺基酸（如賴胺酸）、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺等。

對於以上所提及的目的，可經由任何常規途徑，投服本發明化合物，其中所述黃體激素拮抗劑是活性成分。例如，可將本發明的黃體激素拮抗劑經口服、非腸道、舌下、經皮、直腸、經黏膜、局部、經由吸入、經由頰內給藥或者組合方法給藥。非腸道給藥包括但不限於靜脈內、動脈內、腹膜內、皮下、肌內、鞘內、關節內、腦池內和心

室內給藥。給藥的形式可以是片劑、膠囊、丸劑、鼻霧劑、氣霧劑、小糖丸、植入劑（或其他貯庫劑）等。

用於治療所需的組成物的治療有效量隨所用的具體化合物、給藥方式、所治療的疾病的嚴重程度、所要求的活性的時間長度等諸多因素而變化，並且最終由主治醫生確定。在所有情況下，特定化合物的有效劑量是足以抑制子宮內膜增生的量。但是，通常情況下，用於人體治療的劑量一般的範圍為約每日 0.001mg/kg-500mg/kg，例如每日約 1 μ g/kg-1mg/kg 或者每日 1 μ g/kg-100 μ g/kg。對於大的哺乳動物，日總劑量約為 1-100 mg，較佳約 2-80 mg。可調整該劑量方案以提供最佳的治療回應。一般可將所要求的劑量以單劑量方便地投服，或者以適當的間隔以多劑量投服，例如每日以 2、3、4 或更多個亞劑量投服。

例如，可將本發明組成物投服患者以為患者提供大約下列量的黃體激素拮抗劑：約 1 μ g/kg-1mg/kg 體重，例如約 1 μ g/kg、約 25 μ g/kg、約 50 μ g/kg、約 75 μ g/kg、約 100 μ g/kg、約 125 μ g/kg、約 150 μ g/kg、約 175 μ g/kg、約 200 μ g/kg、約 225 μ g/kg、約 250 μ g/kg、約 275 μ g/kg、約 300 μ g/kg、約 325 μ g/kg、約 350 μ g/kg、約 375 μ g/kg、約 400 μ g/kg、約 425 μ g/kg、約 450 μ g/kg、約 475 μ g/kg、約 500 μ g/kg、約 525 μ g/kg、約 550 μ g/kg、約 575 μ g/kg、約 600 μ g/kg、約 625 μ g/kg、約 650 μ g/kg、約 675 μ g/kg、約 700 μ g/kg、約 725 μ g/kg、約 750 μ g/kg、約 775 μ g/kg、約 800 μ g/kg、約 825 μ g/kg、約 850 μ g/kg、約 875 μ g/kg、約

900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約 925 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約 950 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約 975 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或約 1 mg/kg 體重。

本發明組成物可包含與載體混合的約 25 – 90% 的活性成分，更通常為約 5% – 60 重量% 的活性成分。

當適合所述活性成分的性質和所要求的給藥的具體形式時，固體載體可包括澱粉、乳糖、磷酸二鈣、微晶纖維素、蔗糖和高嶺土，而液體載體可包括無菌水、聚乙二醇、非離子型表面活性劑和食用油類，例如玉米油、花生油和芝麻油。製劑中還可包括矯味劑、著色劑、防腐劑和抗氧劑，例如維生素 E 和抗壞血酸。在正常儲存和使用條件下，所述製劑可包含防止微生物生長的防腐劑。

經由使用相關領域技術熟練人員熟知的技術，可將本發明的組成物在片劑壓製機中製成片劑。還可任選將本發明的活性成分分別壓製成兩層片劑。本發明的片劑可包括作為活性成分之一的抗雌激素藥、雌激素或 SERMs。還可將本發明組成物製成油狀溶液。

應對用本發明組成物進行治療的患者常規地監測其血清雌激素和糖皮質激素含量。

提供下列非限制性實施例以幫助理解本發明的內容。

本文參考的所有專利、專利申請和出版物均在法律允許下，併入本文為參考資料。

實施例 1. 可將本發明的製劑製成片劑

為獲得實施本發明的片劑，可將下列組分在壓片機內

一起壓製：

50.0 mg	CDB-4124
140.5 mg	乳糖
69.5 mg	玉米澱粉
2.5 mg	聚-N-乙 烯 基 吡 咯 烷 酮
2.0 mg	aerosil
0.5 mg	硬 脂 酸 鎂

為獲得實施本發明的兩層片劑，可將下列組分在壓片機內一起壓製：

20.0 mg	他 莫 昔 芬
50.0 mg	CDB-4124
105.0 mg	乳糖
40.0 mg	玉米澱粉
2.5 mg	聚-N-乙 烯 基 吡 咯 烷 酮 25
2.0 mg	aerosil
0.5 mg	硬 脂 酸 鎂

為獲得實施本發明的包含抗黃體製劑藥的片劑，例如，可將下列組分在壓片機內一起壓製：

10.0 mg	雷 洛 昔 芬
50.0 mg	CDB-4124
125.0 mg	乳糖
50.0 mg	玉米澱粉

[S :

2.5 mg	聚-N-乙 烯 基 吡 咯 烷 酮 25
2.0 mg	aerosil
0.5 mg	硬 脂 酸 鎂

為獲得實施本發明的油狀製劑，例如，可將下列組分混合在一起並裝入安瓶內：

100.0 mg	CDB-4124
343.4 mg	蓖麻油
608.6 mg	苯甲酸苄基酯

實施例 2. 本發明化合物可僅具有弱的抗糖皮質激素受體結合活性

使用受體結合試驗測定某些抗黃體製劑藥結合兔黃體激素受體 (rbPR) 和糖皮質激素受體 (rbGR) 的能力。簡單地講，分別用雌二醇-致敏的 (primed) 未成熟兔的子宮和胸腺，在 TEGMD 緩衝液 (10mM Tris, pH7.2, 1.5mM EDTA, 0.2mM 鉬酸鈉、10% 甘油、1mM DTT) 中製備含有 PR 或 GR 的胞質溶膠 (cytosol)。對於 PR 結合，將該胞質溶膠與 6nM 1,2-[³H] 黃體激素 (50.0Ci/mmol) 培養，加入濃度為 2-100nM 的競爭劑。對於 GR 結合，將該胞質溶膠與 6nM 6,7-[³H]-地塞米松 (40Ci/mmol) 一起培養，加入濃度為 20-100nM 的試驗化合物。在 4°C 培養過夜後，經由加入葡聚糖包覆的活性炭並在 4°C 下以 2100 x g 離心 15 分鐘，分離結合和未結合

[S]

的 [^3H]類固醇。將含有 [^3H]-甾體受體複合物的上清液傾入含有 4ml Optifluor (Packard Instrument Co.) 的管中，渦旋、在液體閃爍計數器中平衡 30 分鐘，然後計數 2 分鐘。經由將計數的資料登錄到四參數 S 形 (sigmoidal) 電腦程式 (RiaSmart[®] Immunoassay Data Reduction Program, Packard Instrument Co., Meriden, Conn.) 中，測定各標準曲線和各化合物曲線的 EC_{50} (有效濃度)。使用下列方程計算各化合物的相對結合親和力 (RBA)：標準物的 EC_{50} / 試驗化合物的 EC_{50} \times 100。PR 和 GR 試驗中的標準物未被分別標記黃體激素和地塞米松。這些試驗結果概括在表 1 中，為各化合物對 rbPR 和 rbGR 受體的相對結合親和力的比率 (rbPR/rbGR)。這種差別反映了化合物在具有兩種受體並需要轉錄輔助因數的細胞或組織中的相對活性。

表 1 中還給出經由抗-McGinty 和抗-Clauberg 分析測量兔之子宮內相同化合物的相對生物活性。使用化合物 CDB-2914 (列於表末端) 作為這些實驗的對照或參考化合物 (兔生物活性=1.00)，原因是以前已揭示使用 CDB-2914 的實驗結果 (Hild-Petito 等, 1996; Passaro 等, 1997; Reel 等, 1998; Larner 等, 2000)。對於抗-McGinty 試驗，未成熟雌兔接受連續 6 日每日皮下注射 $5\mu\text{g}$ 雌二醇的 10% 乙醇 / 芝麻油溶液。第 7 日，為動物施行無菌腹部手術，將兩個子宮喇叭口結紮 3-4 cm 片段。將適當溶劑中的試驗化合物腔內注射到一個子宮喇叭口的

結紮部分內，另一個只注射載劑。接下來的三日內每日皮下投服各家兔刺激量的黃體激素（ $267\mu\text{g}/\text{日}$ ）以誘發子宮內膜增生。在第 10 日，將所有動物處死，取出子宮，其中將移出結紮中段，固定於 10% 中性緩衝福馬林中，進行組織處理。對用蘇木精和曙紅染色的 5 微米切片經顯微鏡評估子宮內膜腺增生的程度。計算各兔的子宮內膜增生的抑制百分率，記錄 5 隻動物組的平均值。對於抗 - Clauberg 試驗，使未成熟雌兔接受連續 6 日每日皮下注射 $5\mu\text{g}$ 雌二醇的 10% 乙醇 / 芝麻油溶液。第 7 日，給動物皮下注射黃體激素（ $160\mu\text{g}/\text{日}$ ），並連續 5 日口服或皮下投服適當載劑中的試驗化合物。一組兔僅接受黃體激素。最後給藥後 24 小時，將所有動物處死，取出子宮，清除所有的脂肪和結締組織，稱重至最接近 0.2mg，然後置於 10% 中性緩衝福馬林中，以進行隨後的組織處理。對用蘇木精和曙紅染色的 5 微米切片經顯微鏡評估子宮內膜腺增生的程度。經由與僅用黃體激素刺激的動物比較，得出各劑量水準試驗化合物抑制子宮內膜增生的百分率。表 1 中呈現的資料（兔生物活性）反映相對於 CDB-2914，各化合物經由抗 - McGinty 和抗 - Clauberg 試驗得到的結果的平均值。

根據各化合物對兔 PR 與兔 GR 的選擇性，將各試驗抗黃體製劑藥排序，見表 1 中所示。還可根據在兔子宮中的生物活性對這些抗黃體製劑藥排序。表 1 中呈現的資料表明先導化合物對黃體激素受體的親和力為對糖皮質激素

[S]

受體的親和力的至少 1.5 倍。

這些研究結果還表明與 RU486 和 CDB-2914 相比，兩種先導化合物 CDB-4124 和 CDB-4059 在兔中具有強烈的抗黃體製劑活性。兩化合物均缺乏雌激素性、雄激素性、抗雌激素性和抗雄激素性活性。兩種化合物均具有極小的抗糖皮質激素受體的活性，這是使其區別於在糖皮質激素受體結合中具有適度活性的 RU486 和 CDB-2914 的特徵。在這些試驗中，CDB-4124 比 CDB-4059 進行的稍好。

表 1. SPRMS 的受體結合和生物活性

<u>SPRM</u>	<u>rbPR/rbGR</u>	<u>兔的生物活性</u>	<u>SPRM</u>	<u>rbPR/rbGR</u>	<u>兔的生物活性</u>
<u>4239</u>	<u>14.80</u>	<u>0.60</u>	<u>4416</u>	<u>1.33</u>	<u>0.77</u>
<u>4241</u>	<u>9.10</u>	<u>0.34</u>	<u>4417</u>	<u>1.31</u>	<u>0.70</u>
<u>4361</u>	<u>7.20</u>	<u>3.03</u>	<u>4111</u>	<u>1.30</u>	<u>0.36</u>
<u>4306</u>	<u>5.90</u>	<u>0.95</u>	<u>4125</u>	<u>1.19</u>	<u>1.55</u>
<u>4363</u>	<u>5.75</u>	<u>2.53</u>	<u>4223</u>	<u>1.17</u>	未給出
<u>3875</u>	<u>5.11</u>	<u>1.40</u>	<u>4398</u>	<u>1.16</u>	<u>0.99</u>
<u>4362</u>	<u>4.74</u>	<u>1.25</u>	<u>4058</u>	<u>1.08</u>	<u>0.90</u>
<u>4352</u>	<u>4.21</u>	<u>0.57</u>	<u>4418</u>	<u>1.03</u>	<u>0.25</u>
<u>4176</u>	<u>3.83</u>	<u>0.20</u>	<u>4177</u>	<u>1.03</u>	<u>0.00</u>
<u>4243</u>	<u>2.90</u>	<u>0.00</u>	<u>4030</u>	<u>0.96</u>	<u>0.30</u>
<u>4119</u>	<u>2.60</u>	<u>0.10</u>	<u>4374</u>	<u>0.95</u>	<u>2.25</u>

<u>4324</u>	<u>2.16</u>	<u>1.10</u>	<u>4399</u>	<u>0.93</u>	<u>0.35</u>
<u>4247</u>	<u>2.06</u>	<u>1.70</u>	<u>4152</u>	<u>0.82</u>	<u>1.40</u>
<u>4205</u>	<u>1.99</u>	<u>1.00</u>	<u>4110</u>	<u>0.70</u>	<u>0.10</u>
<u>4059</u>	<u>1.89</u>	<u>2.90</u>	<u>4031</u>	<u>0.69</u>	<u>0.70</u>
<u>4400</u>	<u>1.76</u>	<u>2.29</u>	<u>4101</u>	<u>0.61</u>	<u>0.65</u>
<u>3247</u>	<u>1.74</u>	<u>0.10</u>	<u>4248</u>	<u>0.42</u>	<u>0.00</u>
<u>4167</u>	<u>1.69</u>	<u>1.50</u>	<u>4227</u>	<u>0.38</u>	<u>0.00</u>
<u>4124</u>	<u>1.58</u>	<u>3.60</u>	<u>4393</u>	<u>0.35</u>	<u>0.00</u>
<u>4226</u>	<u>1.51</u>	<u>0.54</u>	<u>4396</u>	<u>0.18</u>	未給出
<u>4206</u>	<u>1.44</u>	<u>0.68</u>	<u>2914</u>	<u>1.07</u>	<u>1.00</u>

實施例 3. 測定氫化可的松 (cortisol)

由於 RU 486 在人體和靈長類動物中具有較強的抗糖皮質激素的性質，數個不同的實驗系統支援 RU486 增加氫化可的松的結論。

但是，如圖 1 所示，用 10 mg/kg RU 486 治療的大鼠

在氫化可的松含量上未呈現明顯的差別。相反，用相同劑量水準 CDB-4124 或 CDB-4059 治療的大鼠比對照組大鼠具有明顯增高的血清氫化可的松含量。

這些較高的含量範圍為 3-4 ug/dl (30-40 ng/ml) 。這些作用呈劑量依賴性關係，增加 CDB-4124 劑量導致氫化可的松增加 (圖 2) 。

RU 486 與 CDB-4124 或 CDB-4059 對氫化可的松含量影響的差別可經由推測慢性給藥 21 日後，大鼠肝能夠比兩種 CDB 化合物之一更好地代謝 RU486 來解釋。

實施例 4. 測定皮質酮

皮質酮是大鼠中最為豐富的糖皮質激素。圖 1 和 2 中所示的 SPRMs 對氫化可的松的作用可能是對皮質酮強大作用的續發作用。為更好地探索這種現象，測定各組中的皮質酮含量，其表明如用 20mg/kg 或 10mg/kg CDB-4124 處理的組別，氫化可的松含量變化最大。為了對比，還進行如下組別的實驗：接受 20mg/kg CDB-4124 加 10 mg/kg 黃體激素的組、接受 10mg/kg CDB-4124 加 10 mg/kg 黃體激素的組、接受 10mg/kg RU 486 的組、單獨接受 10mg/kg 黃體激素的組、對照組。皮質酮的含量比氫化可的松含量高 10-40 倍。但是，對於平均皮質酮含量，各組間幾乎未發現差別。治療前 ($p=0.43$, Kruskal-Wallis 試驗) 、治療 21 日後 ($p=0.57$, Kruskal-Wallis 試驗) 或者治療 28 日後及處死時 ($p=0.061$, Kruskal- Wallis 試驗)

，各組間沒有差異。

為測定外源性黃體激素對血清皮質酮的作用，比較 3 對組別的皮質酮水準，各組差別在於它們是否接受外源性黃體激素（例如比較對照組與黃體激素，或者 20mg/kg CDB-4124 與 20mg/kg CDB-4124 加黃體激素，或者 10mg/kg CDB-4124 與 10mg/kg CDB-4124 加黃體激素）。檢測到存在統計上的顯著差異，在治療 21 日後，用黃體激素治療的動物中，皮質酮含量降低（ $p=0.029$ ，Mann-Whitney Wilcoxon 試驗，雙尾）。在處死時取出的血清中未證實這種作用。在黃體激素和 CDB-4124 組別、黃體激素和 RU-486 組別或者 RU-486 組和 CDB-4124 組別之間，未發現血清皮質酮差別。

還測定各組中血清氫化可的松和血清皮質酮之間的關係。對於 20mg/kg CDB-4124（ $r^2=0.78$ ）、10mg/kg CDB-4124（ $r^2=0.82$ ）和 RU 486（ $r^2=0.85$ ）兩者之間存在較強的正向線性關係。向第一兩個 CDB-4124 組中加入黃體激素，使得其關係大大降低（組 10 和組 11 分別為 $r^2=0.34$ 、 $r^2=0.37$ ）。黃體激素本身不呈現這種正向關係（ $r^2=-1.0$ ）。對照組在兩種糖皮質激素之間不呈現關聯（ $r^2=0.064$ ）。因此，接受 CDB-4124 的組別內氫化可的松含量的增加與皮質酮的含量相關，原因可能是某些情況下增加了從皮質酮的轉化。這與以上觀察到的 CDB-4124 的作用一致，對負責黃體激素和氫化可的松的含量的代謝酶的作用一致。

雖然未發現 CDB-4124 對大鼠的原發性糖皮質激素的強大作用，儘管如此，基於安全原因，應監測 I 期臨床試驗中投服 CDB-4124 或 CDB-4059 的患者可能的抗糖皮質激素影響，包括可能的血清氫化可的松、皮質酮或 ACTH 的增加。

實施例 5. 測定子宮細胞中 SPRMs 的抗增生作用

可使用任何子宮細胞系。在 96-孔微量滴定板中測定增生作用。向各孔中加入 5×10^3 個細胞。用 Perkin Elmer Cetus PRO/PETTE 向各孔中加入培養基介質和藥物溶液。培養基為補充 5% 胎牛血清的 1MEM。測試 0.078 μM -10 μM 的 8 個藥物濃度，一式兩份。樣本包括他莫昔芬 (tamoxifen) 本身以及本說明書揭示的各化合物與他莫昔芬的組合。

4 日孵育後，將培養基用含藥物的新鮮培養基置換，總計 7 日後，將細胞單層用三氯乙酸固定，用硫氰酸胺 (sulforhodamine) 染料染色。用 Titertek Multiscan 板讀數器測定所提取的染料溶液的吸收度 (492nm)。建立劑量反應曲線 (對照吸收度對藥物濃度的百分比) 以估算 IC_{50} 值， IC_{50} 值被定義為抑制 50% 增生的藥物濃度 (微莫耳)。 IC_{50} 值與試驗藥物抑制細胞增生的效能相關，因此其提供鑒定適於防止子宮細胞高度增生的化合物所需的資訊。

實施例 6. CDB-4124 降低短尾猴 (Cynomolgus Monkeys) 的黃體期黃體激素

投服短尾猴 (Macaca fascicularis) (n=14) 口服 36 周的 1.0mg/kg/日 CDB-4124 或 RU 486 或者安慰劑 (對照)。另一組 (n=14) 每月接受一次 Lupron® 1M。在研究中間過程的一個月 (第 14-17 週) 和研究的最後一個月 (第 33-36 週)，對各動物測定子宮黃體激素含量。結果給出如下：

	黃體期黃體激素降低	黃體期黃體激素未降低
對照	1	13
Lupron®	13	1
RU 486	9	5
CDB-4124	8	6

實施例 7. CDB-4124 不能降低短尾猴的卵泡期雌激素

在研究中間過程的一個月 (第 14-17 週) 和研究的最後一個月 (第 33-36 週)，對實施例 6 的各動物測定子宮雌激素含量。卵泡期結果根據 35 個基線排卵週期獲得。

結果給出如下：

		平均	Sd	是否降低？
卵泡期		68.3	19.6	
對照	18 週	81.5	27.4	否
	36 週	86.3	23.8	否
Lupron®	18 週	49.9	19.3	是
	36 週	41.7	13.4	是
RU 486	18 週	67.4	27.1	否
	36 週	64.8	30.0	否
CDB-4124	18 週	63.8	24.6	否
	36 週	67.3	22.9	否

實施例 8. CDB-4124 和 Lupron® (但不是 RU 486) 抑制短尾猴的子宮內膜上皮的增生

在 36 周，將實施例 6 的各組中的 3 隻動物在處死的 24 小時內注射胸腺嘧啶核苷類似物溴去氧尿核苷 (BrdU)、一種增生細胞的標記物及其子代 (progeny)，以評估組織增生。將完全增厚的子宮切片染色，然後經顯微鏡檢測增生的證據，以結合 BrdU 的陽性細胞百分率表示：

	子宮上皮	子宮基質	乳房
TXT	BrdU-%	BrdU-%	BrdU-%
對照	10.0±2.5	2.6±0.6	2.4±1.1
Lupron®	3.1±0.8	2.2±1.0	0.3±0.1
RU 486	12.6±1.8	3.1±1.0	0.9±0.3
CDB-4124	2.1±2.2	1.1±0.25	1.9±0.7

實施例 9. CDB-4124 和 RU 486 (但不是 Lupron®) 增加短尾猴的子宮內膜上皮的細胞凋亡

經由末端去氧核苷酸基轉移酶介導的 dUTP-生物素缺口末端標記 (TUNEL) 技術，在載玻片上的相同動物組織中評估細胞凋亡。以下給出凋亡細胞百分率。

	子宮上皮	子宮基質	乳房
TXT	Apo%	Apo%	Apo%
對照	0.2±0.1	0.7±0.2	0.5±0.3
Lupron®	0.2±0.1	0.2±0.1	1.4±0.7
RU 486	0.5±0.1	0.5±0.1	1.2±0.6
CDB-4124	0.5±0.2	0.5±0.1	2.6±0.9

實施例 10. CDB-4124 以劑量依賴性方式抑制人子宮內膜上皮的增生

被診斷為子宮內膜異位的 39 位停經前成年婦女為治療子宮內膜異位的 6 個月 Proellex™ (CDB-4124) 研究的受治療者。該研究包括三個劑量水準的 CDB-4124 以及一個陽性對照目標。陽性對照是 Lucrin®，一種 GnRH 激動劑，通常用於治療子宮內膜異位（也稱為 Lupron®）。以雙盲方式，每日投服劑量為 12.5mg/日 (n=2)、25mg/日 (n=3) 和 50mg/日 (n=3) 的口服膠囊形式的 CDB-4124。給另一組 (n=4) 每月注射一次作為陽性對照的 Lucrin® 緩釋製劑。

所有劑量的 CDB-4124 以及 Lucrin® 的劑量一般在給藥的 6 個月的過程中，均能降低與疼痛有關的不良應激，50mg 劑量的 CDB-4124 比 12.5mg 或 25mg 劑量能更有效地降低疼痛持續時間和疼痛強度，並且在研究過程的降低

疼痛的天數上比 Lucrin[®]顯著更好 ($p=0.0012$)。降低疼痛也比活性對照 Lucrin[®]出現的更快。以兩種方式分析該研究中疼痛對治療的反應。對研究中的患者保持記錄每日疼痛日誌以及記錄疼痛的嚴重程度和頻率。另外，在每次正式訪問中，患者須填寫子宮內膜異位症狀的調查，其包括一張在最嚴重的天內以 0-10 分制（10 分最爲嚴重）評估疼痛的強度的調查表。每日的疼痛日誌表明在開始的 3 個月中，Lucrin[®]治療的婦女經歷 19.4 日的疼痛。50mg CDB-4124 治療的婦女在相同期間內顯示疼痛的天數小於 1 天。25mg 和 12.5mg CDB-4124 治療的婦女顯示的疼痛天數比接受最大劑量 CDB-4124 或 Lucrin[®]治療的婦女所紀錄的天數更多。這似乎表明對疼痛的降低呈現劑量依賴性影響。在 180 日的治療階段，疼痛日誌表明劑量 50mg 的 CDB-4124 治療的婦女有 170 日或 96% 的無痛日（標準差=8.86 日）。其比 Lucrin[®]達到的無痛日 117.8 日（74%；標準差=51.4 日），該疼痛持續時間的降低顯著更好（ $p=0.0012$ ）。對於無痛日，50mg 劑量的 CDB-4124 在統計學上也顯著優於 25mg 劑量和 12.5mg 劑量。12.5mg 和 25mg 劑量 CDB-4124 治療的患者分別具有 115.9 個無痛日（66%；標準差=69.2 日）和 133.6 個無痛日（75%；標準差=27.4 日）。這些結果清楚地支持 CDB-4124 的劑量反應作用。25mg 和 12.5mg 劑量的 CDB-4124 與 Lucrin[®]沒有顯著性差別。在治療第一個月結束時，與基線相比，50mg Proellex 組的疼痛日在統計學上明顯降低（ $p=0.031$ ）。

），但其他三個治療組無差別。經由以下問題評價疼痛的強度：“分數為 1-10，0 表示無疼痛，10 為極其疼痛，在情況最差的一天你的疼痛強度如何？”基線處疼痛強度的平均分數，CDB-4124 組為 6.3，Lucrin[®]為 6.1。第一個月內 25mg 和 50mg Proellex 組別可見統計學上明顯的疼痛緩解。在第三個月，與基線相比，所有四個活性治療組都有統計學上明顯的疼痛緩解，分數如下：12.5mg CDB-4124 為 3.7（ $p=0.03$ ），25mg CDB-4124 為 3.2（ $p=0.03$ ），50mg CDB-4124 為 1.6（ $p=0.015$ ），Lucrin[®]為 1.5（ $p=0.016$ ）。直至當疼痛強度分數分別為 2.0（ $p=0.008$ ）、2.8（ $p=0.023$ ）、0.6（ $p=0.004$ ）和 0.7（ $p=0.016$ ）時的第 6 個月，這些劑量相關性降低仍持續。終止治療後 2 個月疼痛恢復，所有四個治療組的疼痛強度類似。

研究中接受 Lucrin[®]的婦女在第 3 個月一般經歷雌激素降低到停經水準（ $<20\text{pg/ml}$ ）的過程，並且一直保持至治療的第 6 個月。與第三個月的基線值比較，這種結果與骨吸收的生物標記物的統計學顯著增加（ $p=0.023$ ）有關，因此增加了骨損失的風險。在第 6 個月以及隨訪觀察的 1 個月內，這種骨吸收標記物的增加仍存在於 Lucrin[®]治療的婦女中。CDB-4124 的所有劑量所維持的雌激素濃度都明顯在 Lucrin[®]組所觀察到的雌激素濃度之上，並保持在正常的低範圍（平均值 $>40\text{pg/ml}$ ）。重要的是，在 3 和 6 個月治療中，任何劑量目標的 CDB-4124 中，骨吸收的生物標記物都無明顯變化。已表明具有停經後水準的雌

激素的婦女面臨更大的骨遺失和其他醫學症狀的風險。因此，Lucrin[®]不能表明治療可持續超過 6 個月。

CDB-4124 的副作用通常是溫和的，沒有系統性地涉及個別器官系統。雖然這只是一個小的研究並且從安全資料中未做出明確的結論，但尚未有發現一例安全性徵兆。

密切監測研究中婦女子宮內膜結構的變化。這些檢查中的資料表明在 3 個月期間內 CDB-4124 對子宮內膜厚度的反向劑量依賴性作用。對基線和訪問一個超聲測量子宮內膜厚度的患者進行比較。3 個月治療後，接受 50mg 劑量的 CDB-4124 (n=3) 的婦女未呈現子宮內膜增厚，與基線相比，實際上呈現子宮內膜厚度降低的趨勢。一名接受 25mg 劑量的 CDB-4124 (n=4) 的婦女和 2 名接受 12.5mg 劑量的 CDB-4124 (n=4) 的婦女呈現出子宮內膜增厚。接受 Lucrin[®] 的 5 名婦女沒有子宮內膜增厚，原因是低的雌激素狀態。結果給出如下：

	子宮內膜 (nm)		
	篩選	第一次劑量	3 個月
Lupron	7.9	7.5	2.75
CDB-4124(12.5mg)	7.5	8.0	20.33
CDB-4124(25mg)	8.4	11.7	19.6
CDB-4124(50mg)	8.0	10.8	7.7

在 12.5mg 和 25mg CDB-4124 組中子宮內膜過度增厚的患者中發現的非月經斑點和出血的兩種情況下，進行擴張術和刮除術 (D&C) 步驟以終止出血。類似的情況在

50 mg 劑量的治療期過程中並未發現。終止治療後，在 50 mg CDB-4124 組中的兩位患者中出現大於正常的出血，在一例中進行 D&C，而另一例成功地進行保守治療。

【圖式簡單說明】

圖 1 是描述選擇性黃體激素受體調節劑對大鼠中血清氫化可的松 (cortisol) 的作用的圖。

圖 2 是描述 CDB-4124 對大鼠中血清氫化可的松的劑量-依賴性作用的圖。

03 年 6 月 9 日
補充

P1~2

十、申請專利範圍

1. 一種選自 CDB-4124 (21-甲氧基-17 α -乙醯氧基-11 β -(4-N,N-二甲胺基苯基)-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮) 及 17 α -乙醯氧基-11 β -(4-N,N-二甲胺基苯基)-19-去甲孕甾 (norpregna)-4,9-二烯-3,20-二酮之選擇性黃體激素受體調節劑 (SPRM) 用於製造用於根據間歇投服治療方案治療女性慢性雌激素依賴性子宮組織過度增生同時避免與子宮內膜停滯 (stagnant endometrium) 有關的不良反應之藥物的用途, 該間歇投服治療方案包含於投服期間投服 2 至 80 mg 之該 SPRM, 在該投服期間, 該 SPRM 係連續一至六個月每日或每隔一日投服; 接著中斷該投服, 此期間足夠使該女性經歷月經, 該期間短於該投服期間; 接著連續一至六個月每日或每隔一日投服治療 2 至 80 mg 之該 SPRM; 接著中斷該投服, 此期間足夠使該女性經歷月經, 該期間短於該投服期間, 並只要需要時重複此投服及停藥, 以達到治療該病症。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途, 其中該 SPRM 於每次投服期間係每日投服。

3. 如申請專利範圍第 1 項之用途, 其中各停藥期係至少 32 天。

4. 如申請專利範圍第 1 項之用途, 其中該女性在該至少一中斷期間投服誘發月經之有效量的黃體製劑 (progestin)。

5. 如申請專利範圍第 4 項之用途, 其中該女性投服

之黃體製劑係選自：甲羥黃體激素（medroxyprogesterone）、羥基黃體激素（hydroxyprogesterone）及黃體激素。

6. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 SPRM 是 CDB-4124（21-甲氧基-17 α -乙醯氧基-11 β -(4-N,N-二甲胺基苯基)-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮）。

7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物之投服劑量係從約 26 mg/天至約 80 mg/天。

8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該藥物之投服劑量係約 50 mg/天。

9. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中投服期間係從約 1 至約 6 個月。

10. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 SPRM 是 17 α -乙醯氧基-11 β -(4-N,N-二甲胺基苯基)-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮。

11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該 SPRM 係連續至少 30 天每日或每隔一日投服；接著中斷該投服，此期間足夠使該女性經歷月經，該期間短於該投服期間；接著連續至少 30 天每日或每隔一日投服治療有效量之 SPRM；接著中斷該投服，此期間足夠使該女性經歷月經，該期間短於該投服期間，並只要需要時重複此投服及停藥，以達到治療該病症。

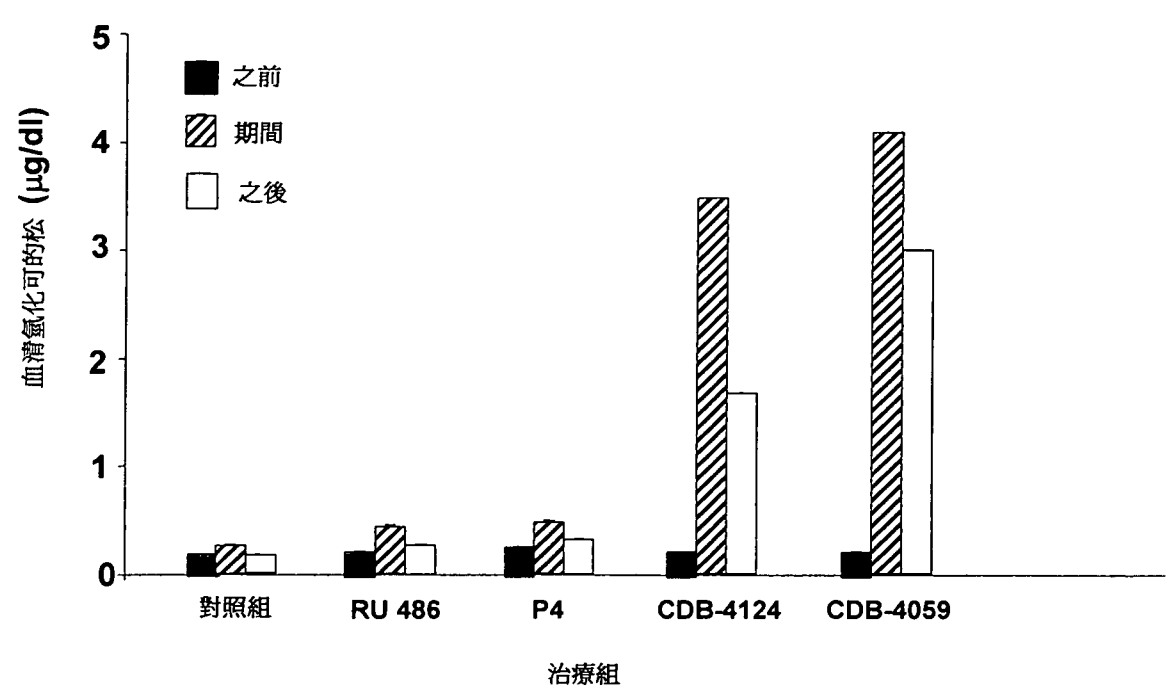


圖 1

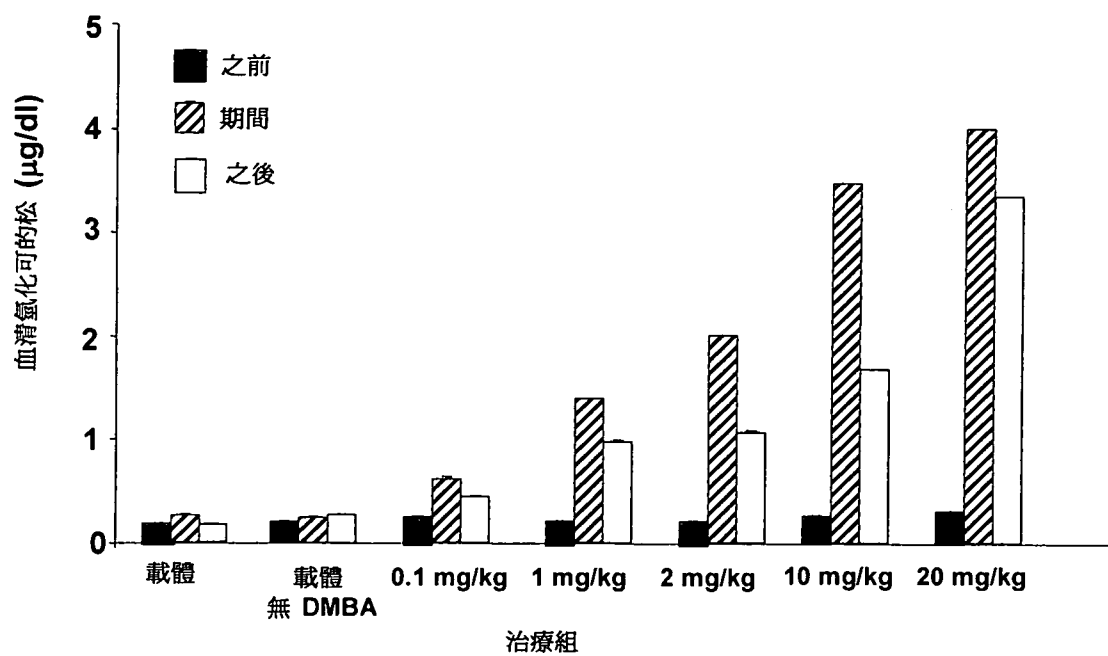


圖2