

Q.F.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

04-100299

54 TITULO "5-{2-Hidrox-3-(1-(3-trifluorometilfenil) ciclopropil propionilamino)-4-fluoridato y compuestos relacionados con actividad moduladora del receptor de progesterona para ser empleados en la contracepción y en una terapia de reemplazo hormonal"

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/365

71 SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74 APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22 BOGOTA, D.C., 7 de octubre de 2004

55

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

SOLICITANTE
(71)

Nombre **SCHERING AKTIENGESellschaft**

Dirección **Müllerstrasse 178**
13342 Berlin, Alemania

Nacionalidad o Domicilio **Berlin, Alemania**
Lugar de Constitución **Alemania**

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACION

CC



NIT



CE



Otro



Cual

Número

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra 11ª No 94-76 - Of 308**

Teléfono **6161948**

Fax **6163976**

E-mail

IDENTIFICACION

CC



NIT



CE



Otro



Cual

Número **2 878 023 TP 5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **SCHMEES Norbert,**

Dirección **Alt-Wittenau 38G,**

Nacionalidad o Domicilio **13437 Berlin, Alemania**

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No

PCT/EP03/02441

Fecha

Marzo 10 de 2003

Publicación Internacional No

WO 03/075915 A1

Fecha

Septiembre 18 de 2003

⑥ Título (54) **"5- [2-HIDROXI-3-1-(3-TRIFLUOROMETILFENIL)-CICLOPROPII-PROPIONI-**
LANINO] -ETALIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS CON ACTIVIDAD MODULADORA DEL RE-
CEPTOR DE PROGESTERONA PARA SER EMPLEADOS EN LA CONTRACEPCIÓN Y EN UNA TERAPIA DE REEMPLAZO
HORMONAL"

⑦ Clasificación Internacional (51) **A61K 31/365**

⑧ **PRIORIDAD**

SI



NO



(33) País de Origen

Europa

Estados Unidos

(32) Fecha

Marzo 11, 2002

Marzo 11, 2002

(31) Numero de Solicitud

02005530.7

60/363.044

⑨

Comprobante de pago No. **044 - 78,192**

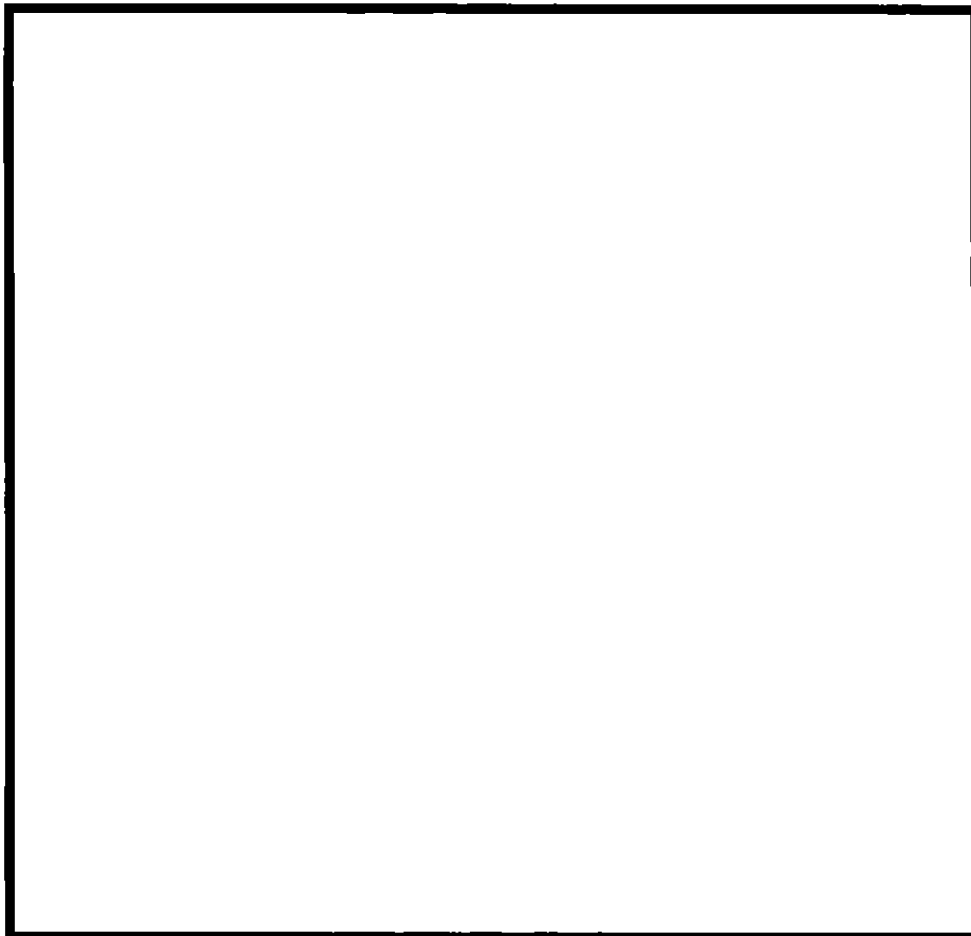
Fecha **19 octubre 5 de 2004**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página

ANEXOS

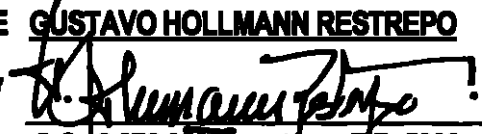
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: 

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
LEHMANN Manfred	Lutherstrasse 13,	12305 Berlin, Alemania
FUHRMANN Ulrike	Charlottenburger Ufer 4,	10587 Berlin, Alemania
MUHN Peter	Markgrafenstrasse 61,	13465 Berlin, Alemania
HEGELE-HARTUNG Christa	Woellenbeck 101,	45470 Mühlheim/Ruhr, Alemania
KLOTZBÜCHER Michael	Plantagenstrasse 8,	Berlin 13347, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario de presentación de la solicitud PCT internacional

Copia del Formulario PCT/IB/304 notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad

Copia del Formulario PCT/IB/301 notificación de recibo de la copia de archivo

Pliego de Reivindicaciones corregidas

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04100299 00000000 Folios. 201
Fecha (MVB): 2004-10-07 15 35.58
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Secundancia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 04 - 78,192
FECHA OCTUBRE 5 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31535190	05/10/2004	2,110,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN TOTAL	422,000 00 \$ 422,000 00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref. 56375

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999

No 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, República Federal de Alemania

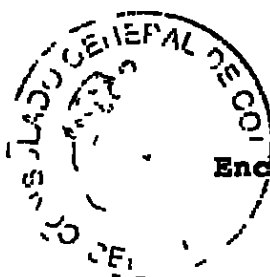
CERTIFICA

1 Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

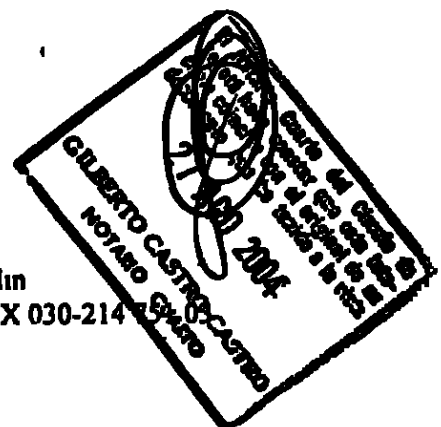
2 Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país

3 Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento




GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones
Consulares



PAGADO 14.000 DE 1999
FURCHUNG 14.000 DE 1999
(10.71,00 (U\$))

Fauntzienstr 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 65

ESTERIO RELACIONES
EXTERIORES

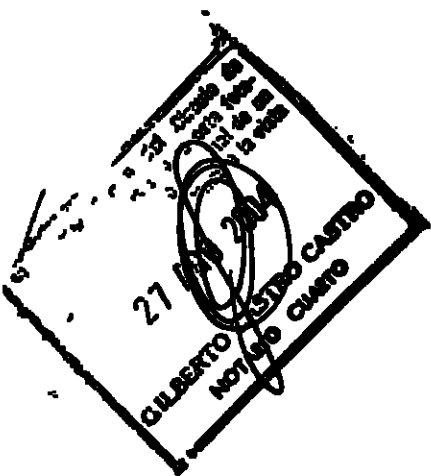
322052 N
Carmen Nave

ESTERIO RELACIONES
EXTERIORES
ESTERIO RELACIONES

RECIBIENDO DEL EXTERIO

1949 OCT 14 P 12 47

ESTERIO RELACIONES
EXTERIORES
ESTERIO RELACIONES



51542 Colombia

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

Company's
Name

domiciled in

Company's
Domicile

hereby appoint/s

Leave blank

domiciled in Bogotá Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers 1) to apply to the administrative judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal for obtaining letter patents, industrial designs and models trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions renewals and changes of name 2) to prepare apply for obtain execute and register contracts, licenses authorizations and registrations of any kind 3) intervene as plaintiffs or defendants in any instance or appeal before any judge court tribunal corporation public office or authority in any judicial administrative or police action such as actions dealing with commercial names oppositions against trademark registrations caducity and nullity actions recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses actions dealing with unfair competition criminal actions actions claiming indemnity for damages claims or remarks on patent applications, industrial designs and models the performance of precautionary measures and in any other similar action measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims to pay taxes, quotas and liens as provided by law to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted to receive all kind of documents and securities to issue the respective releases and in general to take before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions as well as the faculty of receiving desisting transacting compromising substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys

Signed in

On this day of

19

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT
ppa

Signat(ro)(a)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr 178

D-13353 Berlin / Germany

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o

LUIS PATINO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá República de Colombia, en

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso la obtención de patentes de invención de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspaños, prorrogas, renovaciones y cambios de nombre 2) elaborar transmitir solicitar obtener realizar ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases, 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad corporación funcionario público o autoridad en acciones judiciales administrativas y de policía tales como acciones derivadas del nombre comercial oposición al registro de marcas acciones de caducidad y nulidad acciones reivindicatorias acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias acciones de competencia desleal demandas penales y civiles acciones de indemnización de perjuicios reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial

A este efecto, lo(s) faculto(s) para elevar solicitudes formular descripciones, enmiendas, protestas declaraciones oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos pagar impuestos cuotes y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y en general para dar ante dichas autoridades todas las pases necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestras) intereses con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieran en mi (nuestro) beneficio.

Esta poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir transar comprometer substituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones, nombrar abogados judiciales o extrajudiciales

Firmado en

de

de 19

Allo

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s) que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está organizada en

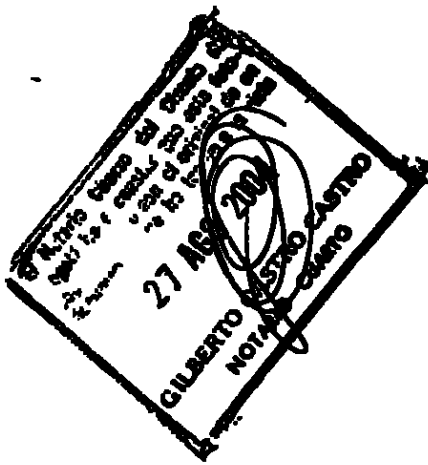
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe

Firmado en

El de

de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

- 1 Dr Uwe Hartmann,
- 2 Dr Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin,
Müllerstraße 178 -,

beglaube ich hiermit

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregistrauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17 Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Scherong Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs 1 Nr 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint

Berlin, den 11 August 1999
Urkundenrolle-Nr 656/1999


Notarin

Kostenrechnung

§§ 141, 154 KostO

Geschäftswert 20 000,00 DM

Beglaubigungsgebühr

§ 45 I

25,00 DM

Wegegebühr

§ 58

25,00 DM

Gebühr für Vertretungsbescheinigung

§ 150

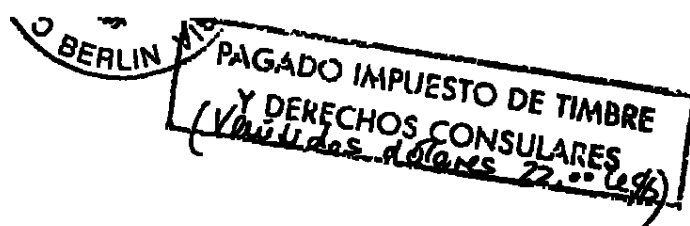
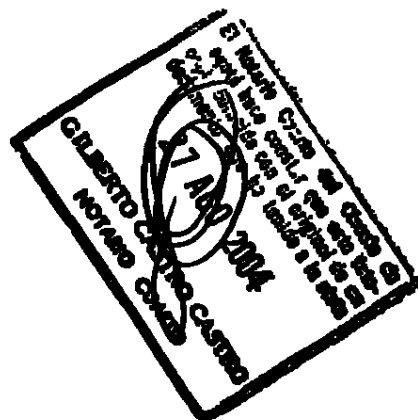
25,00 DM

16 % Mehrwertsteuer

12,00 DM

87,00 DM


Notarin



Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Quack

in Berlin und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

Getferdt
(Getferdt)
Richterin am Landgericht

9101 E-F 2233/99

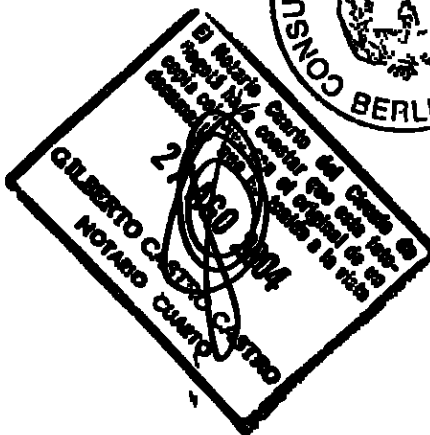
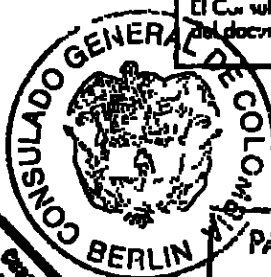
Gebühr 25,00 DM
gezahlt

Berlin, den 17 August 1999

Justiz
Justiz

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 Agosto 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA
Que R. Getferdt que autoriza el
presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada
las funciones Encargada del Presidente
del Tribunal Regional de Berlín
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos
son los que usa y acostumbró en sus actos oficiales
El C. G. no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento

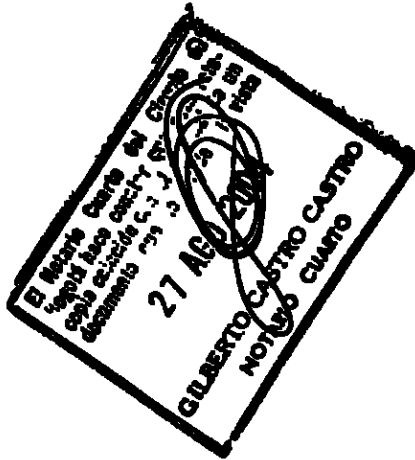
Justiz
Justiz



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES
(Veintidós dólares 22,00 u.s.)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322057
Corman Ibeira
CUBA F. 2.2.4. AFRICA. EN EL
DOCUMENTO DES. 2. 2. 1. 1
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
17
Jefe de Legación
SANTAFF DE RIVITA

Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1 Dr Uwe Hartmann,

2 Dr Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Mullerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín

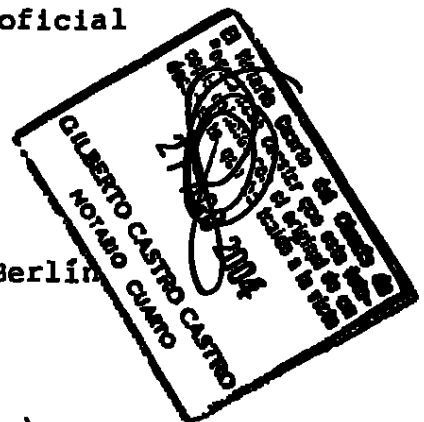
Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial

Berlín, Agosto 11 de 1999

Registro Notarial No 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)



------(continúa en la 2ª página)-----

Nota de gastos

Artículos 141, 154 Disposición de ImpuestosValor del negocio 20 000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

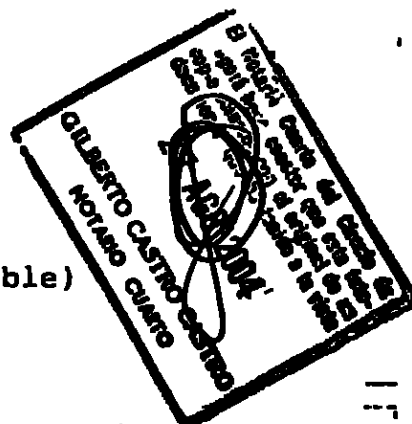
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F 2233/99

Impuesto. 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



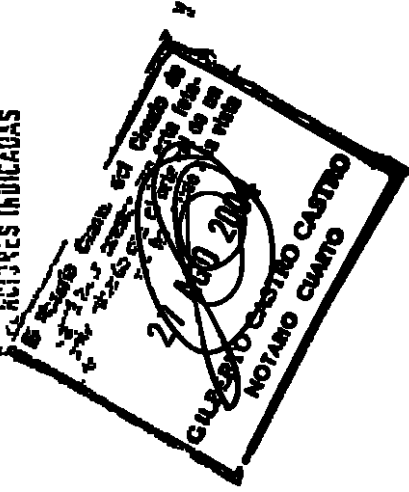
El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2489 M(17-11, 12)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

323271

ADOLF WATZKE
A. WATZKE AFIRME EN EL
DOCUMENTO DESUMPEYA
RELACIONES INDICADAS



20 SE A. C. M. C.
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 1998

JEFE DE LEALTAZACIONES
SANTIAFF DE BORDIA

56375
11

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/075915 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/365,
31/535 C07D 265/02, 307/88

(21) International Application Number PCT/EP03/02441

(22) International Filing Date 10 March 2003 (10.03.2003)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Dates
02005530.7 11 March 2002 (11.03.2002) EP
60/363,044 11 March 2002 (11.03.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US) SCHERING AG [DE/DE], Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) SCHMEES,
Norbert [DE/DE], Alt-Wittenau 38G, 13437 Berlin
(DE). LEHMANN, Manfred [DE/DE] Lutherstr 13

12305 Berlin (DE) FUHRMANN, Ulrike [DE/DE]
Charlottenburger Ufer 4, 10587 Berlin (DE). MUHN,
Peter [DE/DE] Markgrafenstr 61 13465 Berlin (DE).
HEGELE-HARTUNG, Christa [DE/DE] Woellenbeck
101 45470 Mülheim/Ruhr (DE) KLOTZBÜCHER,
Michael [DE/DE] Plantagenstr 8, Berlin 13347 (DE)

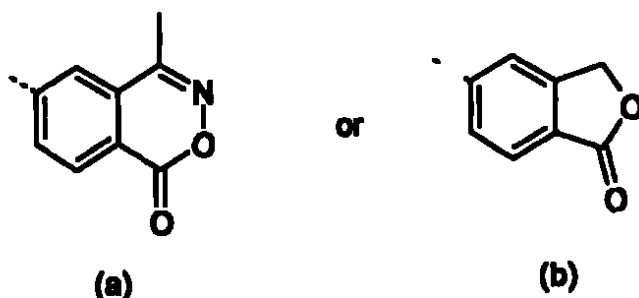
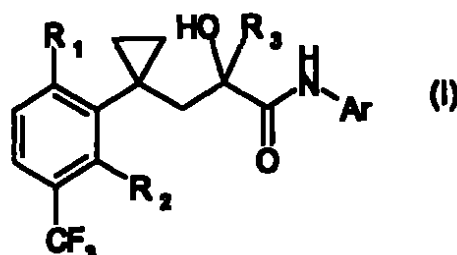
(74) Agent DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN
Tinfstrasse 13, 80538 München (DE).

(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO)

[Continued on next page]

(54) Title 5-[2-HYDROXY-3-[1-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-CYCLOPROPYL] PROPIONYLAMINO] PHTHALIDE
AND RELATED COMPOUNDS WITH PROGESTERONE RECEPTOR MODULATING ACTIVITY FOR USE IN FERTILITY
CONTROL AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY



(57) Abstract: The present invention relates to non-steroidal progestins of the general formula (I) wherein R_1 and R_2 are independently of each other -H or F, R_3 is -CH₃ or -CF₃, and Ar is (a) or (b) or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof. These progestins are suitable for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in different target tissues, particularly in uterine tissue versus breast tissue. Therefore, the progestins of the present invention optionally in combination with estrogens, may be used for contraception (in particular in estrogen-free oral contraceptives), hormone replacement therapy and the treatment of gynecological disorders. The present invention furthermore relates to methods for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in different target tissues or organs.

SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF BJ, CF CG CI, CM, GA GN GQ, GW ML, MR, NE, SN TD TG). — before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

Declaration under Rule 4.17
 — as to the identity of the inventor (Rule 4.17(1)) for all designations

Published
 — with international search report *For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

5-{2-HYDROXY-3- 1-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-CYCLOPROPYL'-PROPIONYLAMINO}-
PHTALIDE AND RELATED COMPOUNDS WITH PROGESTERONE RECEPTOR MODULATING ACTIVITY
FOR USE IN FERTILITY CONTROL AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY

5

10 Field of the Invention

The present invention relates to non-steroidal progestins of the general formula (I) as well as to uses of said compounds for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in different target tissues, i.e., to progestins having a dissociated activity profile regarding different target tissues, preferably a uterus/breast dissociated profile. The present invention further relates to uses of said compounds as well as to methods for selectively enhancing progesterone receptor mediated effects in uterine tissue with respect to progesterone receptor mediated effects in breast tissue. Due to the unique dissociated activity and selectivity profile of the progestins according to the present invention, the invention in particular relates to the use of said compounds for fertility control, in particular for oral contraception, hormone replacement therapy and the treatment of gynecological disorders. The progestins according to the present invention are especially suitable for use in estrogen-free oral contraceptives

25

Background of the Invention

Progesterone is a unique reproductive hormone, and it plays a decisive role for tissues of female reproduction. Its principal target organs are uterus, ovary, breast and the hypothalamus-pituitary axis. In addition to the primary use as pregnancy control for women (e.g., oral contraception (OC)), progestins, optionally combined with estrogens,

30

are widely used in hormone replacement therapy (HRT) Progesterins are also used to treat several gynecological disorders, e.g., dysmenorrhea, endometriosis, and dysfunctional uterine bleeding caused by hormonal deficiency or imbalance. Due to certain effects of progesterins, which may be undesirable for some applications, or cross-reactivities with
5 receptors other than the progesterone receptor, the development of new generations of progesterins to improve their activity profile has been a great challenge. Additionally, the exploration of therapeutic applications such as oncology demands progesterins with new activity profiles.

10 Recently, non-steroidal progesterins with a very strong affinity to the progesterone receptor, but with additional androgen activity were disclosed in WO 98/54159. These progesterins are not only suitable for female fertility control (FC) and HRT (optionally in combination with estrogens), but may also be used for male FC, male HRT and for treating andrological syndromes.

15 WO 00/32584 discloses specific non-steroidal glucocorticoids exhibiting a clear dissociation between anti-inflammatory activity and metabolic effects, while their progestagenic potential is less pronounced although their affinity for the progesterone receptor is high.

20 Finally, DE 100 38 639 3 discloses glucocorticoids exhibiting a strong affinity for the glucocorticoid receptor and having thus anti-inflammatory as well as additional anti-allergic, immunosuppressive and anti-proliferative activity for treating diseases including arthritis, allergies etc.

25 However, in particular in the area of female FC and HRT there is a strong need for progesterins having low affinity for other hormone receptors, but exhibiting instead a strong dissociation between different PR target tissues or organs, such as in the breast and in the reproductive tract.

30

In particular, the provision of a dissociated progestin with an antiproliferative potential in the breast tissue and, at the same time, beneficial effects in the endometrium seems desirable, as there is a number of epidemiological studies about the relation between breast cancer incidence and use of combined oral contraceptives (COCs) or HRT, especially with respect to extended periods of use (see e.g., K.E. Malone et al, Epidemiologic Reviews 1993, 15, 80-97 and Stanford et al, Epidemiologic Reviews 1993, 15, 98-107) Although the risks are contradictory and controversial, there is evidence that many years of intake under certain circumstances might enhance the mitotic activity of normal breast epithelial cells Therefore, a dissociated activity profile of progestins regarding the provision of beneficial, e.g. antiproliferative, effects in the breast, but with the classical progestagenic effects in the ovary and/or uterus is desirable.

Recently, assays for screening for progesterone receptor ligands exhibiting tissue-specificity have been provided, cf WO 02/054064 One approach of screening for progesterone receptor (PR) ligands with a dissociated activity profile was based on the fact that the PR is expressed in two different isoforms (PR-A and PR-B) which seem to be capable of being activated independently of each other by compounds having a selectivity for either PR-A or PR-B

Both PR-isoforms are expressed in all progesterone target organs tested so far (e.g. breast, uterus) However, there is strong evidence that PR-A and PR-B function in a tissue-specific manner to mediate responses to progesterone. Isoform-specific knock-out mice show different functions of PR-A and PR-B in the same target organ Based on these studies, PR-B seems to be the most responsible receptor for mammary gland proliferation and differentiation, whereas the antiproliferative action of progestins on the uterine epithelium and on ovulation is most likely mediated by PR-A (B Mulac-Jericevic, Science 2000, 289, 1751-1754, Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, June 2000)

Thus, the invention disclosed in WO 02/054064 was based on the new theory that isoform-specific ligands of PR activity may allow tissue-selective modulation of progestin activity in hormonal therapy and contraception. However, while WO 02/054064 provided a tool for identifying potentially PR-isoform and/or tissue-specific PR ligands, the present invention provides specific non-steroidal progestins exhibiting pronounced PR isoform selectivity as well as a surprising dissociated effect on different PR target organs, in particular a uterus/breast dissociated activity profile.

10

Objects of the Invention

As outlined above, one object of the present invention is to provide novel progestins for use in FC, HRT, and the treatment of gynecological disorders. Another object is to provide novel progestins that are suitable for use in estrogen-free oral contraceptives. In particular, it is desired to provide novel progestins exerting beneficial effects on certain PR target organs, such as the uterus, and not enhancing undesired effects on other PR target organs, such as proliferation/differentiation of the mammary epithelium. Thus, it is desired to provide novel progestins that exhibit a dissociated activity profile regarding different target tissues or organs, preferably uterus/breast specific progestins.

A further object of the present invention is to provide a method for selectively modulating progesterone mediated effects in a first selected tissue, preferably uterine tissue, with respect to a second selected tissue, preferably breast tissue. It is particularly desirable to provide a method for selectively enhancing antiproliferative effects in the uterus while preventing undesirable effects, such as proliferation and differentiation, in breast tissue.

Another object of the present invention is to provide PR isoform selective (preferably PR-A versus PR-B selective) progestins. It is also desired to provide methods for selectively

30

modulating PR isoform, preferably PR-A, mediated effects, as well as for selectively activating PR isoform, preferably PR-A, transcription.

5 All these objects are surprisingly achieved by the provision of progestins of the general formula (I), the uses of said progestins as well as the methods for modulating progesterone mediated effects according to the present invention as described in further detail below

10 Summary of the Invention

In a first aspect, the present invention provides a compound of the general formula (I) as identified below. The preferred compound according to the present invention is (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-
15 propionylamino)-phthalide

In a second aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the general formula (I), either alone (for example in an estrogen-free oral contraceptive) or optionally combined with 17 α -ethinyl estradiol or
20 another estrogen as a further component.

In a third aspect, the present invention provides a compound of the general formula (I) for use in therapy

25 In a fourth aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of general formula (I) for use in therapy

In a fifth aspect, the present invention provides the use of a compound of general formula (I) or of a pharmaceutical composition comprising said compound for the manufacture of
30 a medicament for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in a first

selected tissue, preferably uterine tissue, with respect to a second selected tissue, preferably breast tissue, in particular for use in fertility control, hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders.

- 5 In a sixth aspect, the present invention provides the use of a compound of general formula (I) as a contraceptive, preferably an estrogen-free oral contraceptive, such as, for example, the "progesterone-only pill" (POP)

- 10 In a seventh aspect, the present invention provides a method for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in a first selected tissue, preferably uterine tissue, with respect to a second selected tissue, preferably breast tissue, in particular for use in fertility control, hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders, the method comprising the step of administering to an individual a compound of general formula (I)

15

- Furthermore, in an eighth aspect, the present invention provides the use of a compound of general formula (I) for the manufacture of a medicament for selectively activating progesterone receptor isoform A transcription with respect to progesterone receptor isoform B transcription as well as for selectively enhancing progesterone receptor isoform A mediated effects with respect to progesterone receptor isoform B mediated effects.

20

- In a ninth aspect, the present invention provides a method for selectively activating progesterone receptor isoform A transcription with respect to progesterone receptor isoform B transcription as well as for selectively enhancing progesterone receptor isoform A mediated effects with respect to progesterone receptor isoform B mediated effects

25

Brief Description of the Figures

30

Figure 1 demonstrates the differences in the stimulation of terminal and alveolar endbud formation effected by compound ((+)-1) compared to the standard progestin promegestone (R5020) after subcutaneous application in immature ovariectomized female rats (equi-efficient dose of ((+)-1) with respect to 0.3 mg/kg R5020)

5

Figure 2 shows the stimulation of the proliferation of the mammary epithelium of immature ovariectomized female rats effected by compound ((+)-1) in comparison with the standard progestin R5020 by means of MIB-5 staining.

10 Figure 3 relates to the stimulation of terminal and alveolar endbud formation by R5020 (the standard progestin) and compound ((+)-1) after subcutaneous application in immature ovariectomized female rats (threshold value)

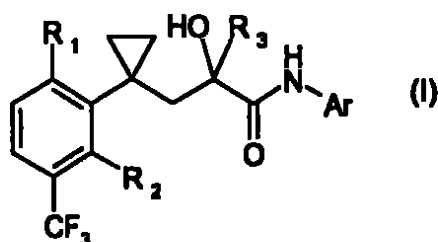
15 Figure 4 demonstrates the antiestrogenic activity of compound ((+)-1) on uterine growth in the rat (uterine wet weight and uterine dry weight, epithelial height) compared to the reference group treated with estradiol

20

Detailed Description of the Invention

25 In a first aspect, the present invention provides non-steroidal progestagenic compounds of the general formula (I)

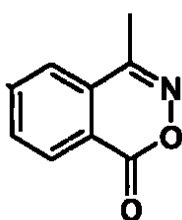
8



wherein R_1 and R_2 are independently of each other $-H$ or $-F$,

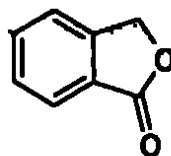
R_3 is $-CH_3$ or $-CF_3$, and

5 Ar is



(a)

or



(b),

or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof,

with the proviso that the compound is not 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-

10 cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethylpropionylamino]-phthalide

For the purposes of the present invention, a "pharmaceutically acceptable derivative or analogue" of the compound of the general formula (I) as depicted above is a compound
 15 whose structure is derived from and/or is essentially similar to the structure of general formula (I) as shown above and whose biological activity (*in vitro* and/or *in vivo*) is also essentially similar to that achieved with a compound of general formula (I) in qualitative and/or quantitative terms.

20 As the compounds of general formula (I) exhibit a stereogenic center, they exist in two different stereoisomeric (enantiomeric) forms. Thus, the compounds according to the

present invention may be provided as racemates, i.e., mixtures of enantiomers (identified for example by ($\pm$)). However, e.g. by means of enantioselective synthesis or by applying standard separation methods as described e.g. in Example 1a) below, the compounds of the present invention may also be provided as the separate (+) or (-), i.e. dextrorotatory or
 5 laevorotatory, enantiomers. It is to be understood that by disclosing the (+) or (-) enantiomers, also the inherent absolute configurations of these enantiomers are disclosed.

Standard separation methods are within the purview of a skilled person. For example, racemates may be separated by chromatography on an optically active carrier (e.g.,
 10 CHIRALPAK ADTM) into the pure isomers. Furthermore, it is also possible to react the free hydroxy group of the (racemic) compounds of formula (I) with an optically active acid (e.g. α -hydroxyphenylacetic acid, camphorsulfonic acid or tartaric acid), resulting in diastereomeric esters, which may be separated by fractional crystallization or by chromatography and subsequently saponified to form the optically pure enantiomers.

15

The preferred compounds of the present invention are the compounds of general formula (I) as depicted above in the form of the (+)-enantiomer.

Exemplary compounds of general formula (I) are the following.

20

Racemic, (+) and (-)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((($\pm$)-1), ((+)-1) and ((-)-1)),

racemic, (+) and (-)-6-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((($\pm$)-2), ((+)-2) and ((-)-2)),
 25

racemic, (+) and (-)-6-{2-hydroxy-3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((($\pm$)-3), ((+)-3) and ((-)-3)),
 30

racemic, (+) and (-)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide (((±)-4), ((+)-4) and ((-)-4)),

racemic, (+) and (-)-6-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one (((±)-5), ((+)-5) and ((-)-5)), and

racemic, (+) and (-)-6-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one (((±)-6), ((+)-6) and ((-)-6))

10

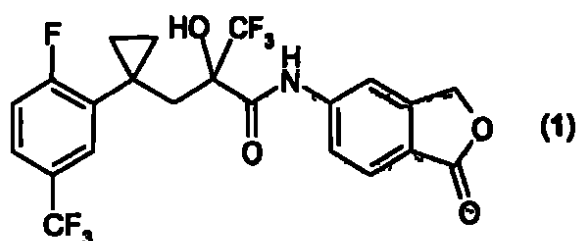
Particularly preferred compounds according to the present invention are the following:

((±)-1), ((+)-1), ((-)-1),
 ((±)-2), ((+)-2), ((-)-2),
 ((±)-3), ((+)-3), ((-)-3),
 ((±)-4), ((+)-4) and ((-)-4))

15

The most preferred compound of the present invention is 5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide,
 hereinafter designated as compound (1)

20



As mentioned above, the (+)-enantiomer of 5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide is particularly preferred and designated ((+)-1). The synthetic route to (+)-5-{2-hydroxy-3-

25

[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide ((+)-1) as well as physical data of this compound are outlined in Example 1. Experimental results obtained for this compound in *in vivo* as well as *in vitro* tests are described in Examples 2, 3, 4 and 5.

5

From these examples it is evident that the preferred progestin ((+)-1) according to the present invention exhibits ideal *in vitro* and *in vivo* profiles. Regarding the *in vitro* profile of compound ((+)-1), it is demonstrated in Example 5 below that compound ((+)-1) is a selective PR-A agonist and exhibits a high PR-A versus PR-B specificity (details regarding the PR isoform specificity of the compounds according to the present invention are given with respect to the eighth and ninth aspect of the invention described below). As it is demonstrated, compound ((+)-1) selectively activates PR-A transcription and thus selectively enhances PR-A mediated effects.

10

Regarding the *in vivo* activity profile of compound ((+)-1), it is to be described as being highly dissociated. Specifically, ((+)-1) exhibits a very high activity at the uterus in maintaining pregnancy, and a considerably lower activity at the mammary gland, i.e., ((+)-1) does not activate proliferation and differentiation of the mammary gland (cf. Example 3 for rat), especially in the dose range where maintenance of pregnancy is achieved.

20

Compound ((+)-1) is one of the most potent progestins *in vivo* identified so far. In the ovulation inhibition test (cf. Example 2), compound ((+)-1) is at least as potent as the standard progestin used in this test, R5020 (promegestone). In the pregnancy maintenance test in rat (cf. Example 3), compound ((+)-1) is about 10 times more potent than levonorgestrel (LNG). Furthermore, in the Clauberg test (endometrial transformation in rabbit, cf. Example 4), an identical progestagenic potency for ((+)-1) was recorded upon subcutaneous and oral application. This demonstrates that ((+)-1) is highly active when administered orally.

25

30

Furthermore, compound ((+)-1) exhibits no androgenic as well as no anti-androgenic activity *in vivo* although it exhibits moderate binding affinity for the androgen receptor (AR). The absence of androgenic as well as anti-androgenic activity *in vivo* was confirmed by tests performed with orchidectomized rats (change in prostate weight and in the seminal vesicle). In a pregnancy maintenance test performed with rats, even in a dose which is 100 times higher than the dose required for maintaining pregnancy, no androgenic activity of compound ((+)-1) is encountered. Additionally, although compound ((+)-1) was found to have a very high affinity for the glucocorticoid receptor (GR), it does not seem to exhibit any glucocorticoid or any anti-glucocorticoid activity *in vivo*, which was concluded from experiments directed to changes in thymus weight. Finally, since compound ((+)-1) binds to the mineralocorticoid receptor (MR) and the estrogen receptor- α (ER α) with negligible affinity *in vitro*, no MR or ER α hormonal effects are to be expected from interaction with these receptors.

Regarding its above-described effects and activity, compound ((+)-1) is to be regarded as exemplary for all other compounds of general formula (I) according to the present invention

Due to the above-demonstrated advantageous effects of the novel progestins according to the present invention, in particular (+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide, i.e., compound ((+)-1), these progestins are especially suitable for use in contraceptives, in particular in estrogen-free oral contraceptives, such as, for example, the progestin-only pill (POP)

In a second aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a progestin of general formula (I) as defined above, with the proviso that the compound is not 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethylpropionylamino]-phthalide. Preferred pharmaceutical compositions are those comprising the preferred compounds as mentioned above. A more preferred pharmaceutical composition according to the present invention comprises 5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionyl-amino)-phthalide (I), most preferably (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionyl-amino)-phthalide ((+)-I).

Depending on the desired application regarding e.g. the condition to be treated/influenced or the mode of application, the pharmaceutical composition according to this invention may – when not used as an estrogen-free oral contraceptive (which is one of the preferred uses of the progestins according to the present invention) – in addition to a compound of general formula (I), preferably compound ((+)-I), comprise an estrogen component. For example, in case the pharmaceutical composition is intended to be used for (oral) contraception (which use will be explained in more detail below), suitable estrogens are those that are commonly used in combined (oral) contraceptives. Although any natural estrogen (in particular estrinol or estradiol) or synthetic estrogen, steroidal or non-steroidal, may be used, the preferred estrogen in this respect, in particular for oral administration, is 17 α -ethinyl estradiol as well as esters, ethers and other derivatives of 17 α -ethinyl estradiol.

Furthermore, estratriene-3-amidosulfonate (WO 96/05216 and WO 96/05217), derived from estradiol or ethinyl estradiol, may be used in combination with compounds of general formula (I), preferably compound ((+)-I). Also 14 α ,15 α -methylene steroids derived from estrane, in particular 14 α ,15 α -methylene-17 α -estradiol as well as the corresponding 3-amidosulfonate derivatives are suitable in this respect.

For use in hormone replacement therapy (which use will be explained in more detail below), the estrogen to be optionally combined with a progestin of general formula (I) according to the present invention, preferably compound ((+)-1), is preferably estradiol, estradiol valerate or other esters of estradiol as well as conjugated (natural, e.g. equine) estrogens.

In a pharmaceutical composition according to the present invention, the compound as defined by the general formula (I) above, preferably compound ((+)-1), and optionally an additional estrogen component, preferably 17 α -ethinyl estradiol, has/have to be present in a (pharmaceutically) effective amount. The amount to be administered (i.e., a “(pharmaceutically) effective amount”) varies within a broad range and depends on the condition to be treated or any other desired use and the mode of administration. It can cover any amount efficient for the intended treatment or use. Determining a “pharmaceutically effective amount” is within the purview of the person skilled in the art

More precisely, in a pharmaceutical composition according to the present invention for any of the envisaged uses (i.e., for oral contraception (combined oral contraceptives as well as estrogen-free oral contraceptives, such as, for example, the “progestin-only pill”), HRT and the treatment of gynecological disorders as well as other disease conditions) a daily dose of a compound of general formula (I), preferably compound ((+)-1), to be administered to an individual in the range of 0.01 to 2 mg is considered generally appropriate. However, doses which are especially suitable for specific applications are as follows

In case the progestin according to the present invention, preferably compound ((+)-1), is to be used in a pharmaceutical composition as a combined oral contraceptive, in combination with an estrogen component as defined above, a suitable daily dose to be administered to an individual is 10 μ g to 100 mg. A preferred daily dose to be administered to an individual in this respect is 10 μ g to 1 mg.

In case the progestin according to the present invention, preferably compound ((+)-1), is to be used in a pharmaceutical composition as an estrogen-free oral contraceptive, such as a "progestin-only pill" (POP) without any additional estrogen component, a suitable daily dose to be administered to an individual is 10 µg to 1 mg, preferably 30 µg to 300 µg or
5 10 µg to 100 µg, while also a range of as low as 1 µg to 10 µg may be applicable

In case the progestin according to the present invention, preferably compound ((+)-1), is to be used in a pharmaceutical composition for HRT, a suitable daily dose to be administered to an individual is 10 µg to 10 mg, preferably 10 µg to 1 mg (corresponding
10 to 1/100 of the equi-efficient dose of medroxyprogesterone acetate (MPA)), most preferably 10 µg to 100 µg.

In case the progestin of the present invention, preferably compound ((+)-1), is to be used in a pharmaceutical composition for applications other than contraception or HRT, i.e., in
15 the treatment of gynecological disorders, such as premenstrual syndrome (which manifests itself through headache, signs of depression, water retention etc.), dysmenorrhea, endometriosis, myoma or dysfunctional uterine bleeding, the amount to be administered is generally in the same range as for the application in COCs, POPs and HRT as described above, but it may also differ from these values, depending on the effect which
20 is intended to be achieved

In case the progestin according to the invention, preferably compound ((+)-1), is combined in a pharmaceutical composition as defined above with an estrogen component, preferably 17α-ethinyl estradiol, the daily dose of the estrogen component to be
25 administered to an individual is such that it is (or is equi-efficient to) 0.01 to 0.05 mg, preferably 0.015 to 0.03 mg of 17α-ethinyl estradiol

In case the progestins according to the present invention, in particular compound ((+)-1), are administered in combination with an estrogen component, preferably 17α-ethinyl

estradiol, for use as a contraceptive, preferably in a combined oral contraceptive (COC), or in HRT, the progestin and the estrogen may either be administered simultaneously, e.g. in one tablet, but they may also be administered separately according to a certain regime and even via different routes, e.g. orally and parenterally. For use in contraception (such as in estrogen-free oral contraceptives) as well as in HRT, the daily doses of the progestin according to the present invention as defined above, preferably compound ((+)-1), and optionally (in case of combined oral contraceptives) the estrogen component as defined above may stay the same over the entire female menstrual cycle or they may vary – independently of each other – over the female menstrual cycle, such as in known two- or multiple stage preparations, where the concentrations of both the progestin as well as the estrogen increase in two or more stages during the menstrual cycle. Furthermore, in a sequential application it is envisaged that in a first period of the cycle the estrogen component is administered alone and in a second period of the cycle the progestin is added. Furthermore, as it is the case in conventional oral contraceptives, the administration of the progestins of the present invention, in particular compound ((+)-1), and optionally an additional estrogen component as defined above, may be interrupted for x days after a period of intake of $y = 28 - x$ days in a 28-day cycle, wherein x may be, for example, 7, 6, 5, 4 or less and thus y may be, for example, 21, 22, 23, 24 or more. In the case of estrogen-free oral contraceptives, such as, for example, POPs, no interruption of the daily administration of the progestin according to the present invention, in particular compound ((+)-1), may be envisaged.

The manufacture of the pharmaceutical compositions according to the invention may be performed according to methods known in the art and will be explained in further detail below. Commonly known and used adjuvants as well as further suitable carriers, diluents, flavorings etc. may be used, depending on the intended mode of administration as well as particular characteristics of the active compound to be used, such as solubility, bioavailability etc. Suitable carriers and adjuvants may be such as recommended for pharmacy, cosmetics and related fields in Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, Vol 4, (1953), pp 1-39, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 52 (1963),

p 918ff, H v Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete", Pharm Ind 2, 1961, p 72ff, Dr H P Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971

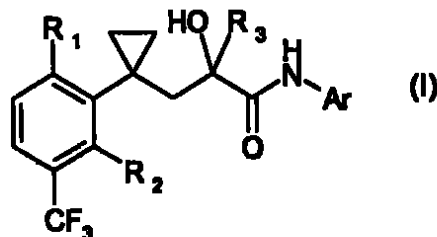
- 5 As indicated above, the preferred mode of application of the progestins of general formula (I), preferably compound ((+)-1), or of pharmaceutical compositions comprising said compound, either without (such as in estrogen-free oral contraceptives) or together with an additional estrogen component, such as 17 α -ethinyl estradiol, is oral application, e.g., by tablets, pills, dragees, gel capsules, granules, solutions, emulsions or suspensions.
- 10 For the preparation of pharmaceutical compositions for oral administration, the compounds suitable for the purposes of the present invention as defined above can be admixed with commonly known and used adjuvants and carriers such as for example, gum arabic, talcum, starch, sugars (such as, e.g., mannitose, methyl cellulose, lactose), gelatin, surface-active agents, magnesium stearate, aqueous or non-aqueous excipients,
- 15 paraffin derivatives, cross-linking agents, dispersants, emulsifiers, lubricants, conserving agents, flavoring agents (e.g., ethereal oils) or solubility enhancers (e.g., benzyl benzoate or benzyl alcohol) In the pharmaceutical composition, the active ingredients may also be dispersed in a microparticle, e.g. a nanoparticulate, composition
- 20 However, also other modes of application are envisaged, such as parenteral administration, e.g., intraperitoneal, intramuscular (such as by injection of aqueous, oily or other solutions, e.g. by depot injection where the hormones are released slowly into the blood from the depot and carried from there to the target organs, e.g. the hypothalamus, pituitary and uterus), subcutaneous or transdermal application For parenteral
- 25 administration, the active agents can be dissolved or suspended in a physiologically acceptable diluent, such as, e.g., oils with or without solubilizers, surface-active agents, dispersants or emulsifiers As oils for example and without limitation, olive oil, peanut oil, cottonseed oil, soybean oil, castor oil and sesame oil may be used Transdermal application can be accomplished by suitable patches, as generally known in the art,
- 30 specifically designed for the transdermal delivery of active agents, optionally in the

presence of specific permeability enhancers. Furthermore, also emulsions, ointments, creams or gels may be used for transdermal delivery

Another mode of application is by implantation of a depot implant comprising an inert
 5 carrier material, such as biologically degradable polymers or synthetic silicones such as
 e.g. silicone rubber. Such implants are designed to release the active agent in a controlled
 manner over an extended period of time (e.g., 3 to 5 years). Another suitable mode of
 administration is via intravaginal devices (e.g. vaginal rings) or intrauterine systems
 (IUS) containing reservoirs for controlled release of active agents, such as the progestins
 10 of the present invention and/or estrogens over extended periods of time. Such IUS (as,
 e.g., MIRENATM) is introduced into the uterine cavity where it continuously releases
 defined amounts of hormone for up to 5 years (or until the system is removed). The
 amount of progestin and/or estrogen released daily correspond to the daily doses as
 defined above.

15

In a third aspect the present invention provides a compound of the general formula (I)

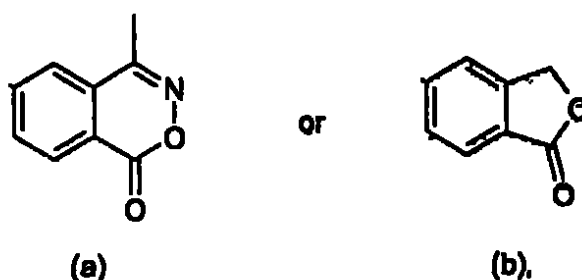


20

wherein R_1 and R_2 are independently of each other -H or -F,

R_3 is -CH₃ or -CF₃, and

Ar is



or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof,

with the proviso that the compound is not 5-[3-(1-(3-trifluoromethylphenyl)-

5 cyclopropyl)-2-hydroxy-2-trifluoromethylpropionylamino]-phthalide, for use in therapy

The present invention in a fourth aspect furthermore provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the general formula (I) as defined above with the proviso that the compound is not 5-[3-(1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl)-2-hydroxy-2-trifluoromethylpropionylamino]-phthalide, for use in therapy

Preferred compounds and compositions for use in therapy according to the third and fourth aspects of the present invention are identical to the preferred compounds and compositions already described above with respect to the first and second aspect of the invention. Preferably, the compounds and compositions according to the present invention, in particular compound ((+)-1) or a pharmaceutical composition comprising compound ((+)-1), are for use in fertility control, e.g. as (combined) oral contraceptives (COC), estrogen-free oral contraceptives, such as, for example, the progestin-only "minipills" (POPs), contraceptive patches, injections, implants or intrauterine systems (IUS), or for use in hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders, such as dysmenorrhea, endometriosis, myoma, premenstrual syndrome, dysfunctional uterine bleeding etc., optionally in combination with estrogens, in particular 17 α -ethinyl estradiol. Further explanations regarding conditions to be treated

Also for the fifth aspect of the present invention, the same compounds of general formula (I) as depicted above are preferred compounds for the purposes of the present invention as already disclosed for the previous aspects, in particular for the first aspect, of the present invention. Thus, compound (1), in particular compound ((+)-1), i.e., (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide, or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof, is the most preferred compound also for the purposes of the fifth aspect of the present invention.

10 "Selective modulation" of PR mediated effects for the purposes of this aspect of the present invention means that the compound of general formula (I) as defined above achieves one or more effect(s) in a first selected target tissue which is/are of a different kind (e.g., inhibiting, stimulating or not affecting) and/or of a different intensity (e.g., weaker or stronger and/or pertaining longer or shorter) compared to the effect(s) induced
15 by said ligand in a second selected target tissue

It is to be understood that the benefits of the present invention are of course not limited to a first and second selected tissue *per se*, but are in the same way directed to a first and second selected organ so that the fifth aspect of this invention also pertains to the use of a
20 compound as defined above by formula (I) (and including the compound 5-[3-(1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl)-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionyl-amino]-phthalide excluded in the first, second, third and fourth aspects of this invention from the meanings of the general formula (I)) for the manufacture of a medicament for selectively modulating PR mediated effects in a first selected target organ with respect to a second
25 selected target organ

For the purposes of the present invention, the first selected target organ is preferably the reproductive tract, i.e., mainly the uterus, and the second selected target organ is the breast, in particular the mammary gland. Accordingly, the first selected target tissue is
30 preferably uterine tissue and the second selected target tissue is preferably breast tissue.

Thus, the compounds according to the fifth aspect of the present invention exhibit a dissociated activity profile with respect to the first selected target tissue, preferably uterine tissue, and a second (i.e., different) selected target tissue, preferably breast tissue

5 Preferably, "selectively modulating PR mediated effects in the first selected target tissue with respect to the second selected target tissue" in the specific context of the present invention means selectively enhancing PR mediated effects in said first selected tissue, preferably uterine tissue, with respect to PR mediated effects in said second selected tissue, preferably breast tissue. In other words, by the uses and methods of the present
10 invention, PR mediated effects in the first selected tissue (preferably uterine tissue) are selectively enhanced relative (i.e., compared) to the PR mediated effects in the second selected tissue (preferably breast tissue), i.e., a dissociation regarding PR mediated effects in said first and second selected target tissues is observed.

15 The term "selectively enhancing PR mediated effects in a first selected tissue with respect to PR mediated effects in a second selected tissue" is thus not intended to be limited to any absolute values of PR mediated effects in the first and second selected tissues, but covers scenarios wherein, for example, the PR mediated effect induced in the second selected tissue (preferably breast tissue) is low or not detectable at all, and the PR
20 mediated effect induced in the first selected tissue (preferably uterine tissue) is very pronounced or only moderate, but in any case enhanced with respect to the PR mediated effect induced in the second selected tissue.

Most preferably, the compounds according to the present invention as defined above for
25 the fifth aspect of this invention exert beneficial and/or protective PR mediated effects in the reproductive tract, such as the maintenance of pregnancy, and also maintain classical progestational effects, such as ovulation inhibition etc with respect to undesired PR mediated effects in the breast, such as proliferation/differentiation of the mammary epithelium. Thus, the compounds according to the present invention exhibit a very high
30 activity at the uterus and a relatively lower activity at the mammary gland

Thus, the present invention provides progestagenic compounds having a clearly dissociated progestin activity profile in that they are capable of inducing a desired, beneficial effect in one progesterone target organ, such as the uterus, while not inducing undesired effects in another progesterone target organ, e.g., the breast, such as proliferation/differentiation of the mammary tissue (which is evident by increased formation of terminal end buds in the mammary glands) However, the benefit of the present invention is not limited to a dissociated uterine/breast tissue profile, but it is equally useful for other target tissue combinations involving progesterone receptor mediation.

That the compounds of general formula (I) as defined above for this aspect of the present invention, preferably compound ((+)-1), are actually exhibiting a dissociated activity (uterus *versus* mammary gland) is demonstrated e.g. in Example 3 below, wherein it is confirmed that the compounds of the present invention, preferably compound ((+)-1), exhibit a strong progestational activity *in vivo* at the uterus regarding maintenance of pregnancy and a considerably lower progestational activity in the breast tissue regarding proliferation of terminal end buds in the mammary gland A detailed description of the bioassays used for determining whether a certain compound actually selectively modulates PR mediated effects in a first selected tissue, preferably uterine tissue, with respect to a second selected tissue, preferably breast tissue, may also be found in the examples.

However, in general terms it can be said that for determining whether a certain compound actually selectively modulates a defined PR mediated effect in a defined target tissue with respect to another target tissue, the type of the effect induced by said compound (i.e., whether the compound inhibits, does not influence, enhances or maintains the PR mediated effect in said target tissue) as well as the intensity of the induced effect are measured, preferably relative to the effect induced by a known "standard" PR ligand, such as the standard progestin R5020 (promegestone) Then the effects achieved in the

first and second target tissue with the test compound are compared and evaluated, preferably under consideration of the desired medical indication or intended application (e.g., fertility control or HRT etc.) A detailed description of assays for screening for tissue-specific progesterone receptor ligands, based on the one hand on *in vivo* tests and
5 on the other hand on *in vitro* tests as well as on combined *in vitro/in vivo* tests, is given in WO 02/054064 whose disclosure in this respect is incorporated herein by reference. For example, suitable *in vivo* tests for determining whether a certain progestin selectively induces PR mediated effects in the uterus or the ovary *versus* the breast are a rodent bioassay on proliferation/differentiation of the mammary epithelium, a pregnancy
10 maintenance test or an endometrium proliferation/differentiation test in rodents, and an ovulation inhibition test or a superovulation test in rodents. However, as mentioned before, the present invention is not limited to uterus/breast selective progestins, but is equally useful for other tissues or organs involving PR mediated effects. It is certainly within the skilled person's knowledge to select and perform suitable *in vivo* tests as
15 defined above in certain desired target tissues other than the preferred tissues as defined above and to determine the effect induced by a certain test progestin in relation to a suitable standard progestin

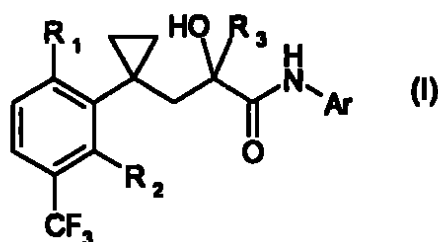
Due to the pronounced dissociated activity profile of the progestins of general formula (I) as defined above, in particular compound ((+)-1), regarding the modulation of PR
20 mediated effects in different progesterone target organs, in particular the breast and the reproductive tract (the uterus), the medicaments prepared from the compounds of the present invention (and optionally an additional estrogen component) are suitable for treating certain gynecological disorders as well as for application in HRT. The use of the
25 compounds according to the present invention as contraceptives is not always a purely medical indication and thus belongs to the sixth aspect of this invention and will therefore be discussed below. Gynecological disorders are to be understood to comprise for example endometriosis, myoma, dysmenorrhea, premenstrual syndrome (PMS, which is a collective term for a number of symptoms, such as lower abdominal pain, headaches,
30 edema, depression, irritability etc. which are experienced by many women six to eight

days before menstruation) and dysfunctional uterine bleeding (caused by hormonal deficiencies or imbalances), but are not limited to these. Also irregular menstrual cycles may be controlled by the compounds of the present invention. HRT is predominantly used to alleviate climacteric symptoms, such as menopausal symptoms (e.g., hot flashes, night sweats), osteoporosis, dry mucous membranes as well as psychological symptoms (e.g. depression). There is even strong evidence that HRT prevents the development of cardiovascular diseases, Alzheimer's disease, colon cancer or other diseases.

As to the envisaged as well as preferred modes of application, the envisaged as well as preferred doses, envisaged as well as preferred additional ingredients of medicaments and the optional presence of an additional estrogen component, reference is made to the second aspect of the present invention. All statements made there with respect to suitable, preferred, more preferred and most preferred embodiments equally apply to the fifth aspect of the invention, i.e. the use of the compounds of general formula (I), however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionyl-amino]-phthalide excluded in the first, second, third and fourth aspects of this invention from the scope of general formula (I), for the manufacture of a medicament for modulating PR mediated effects in a first selected tissue with respect to a second selected tissue. Preferred embodiments of this aspect of the invention (as well as all other aspects of the present invention) are also contained in the respective dependent claims of each aspect of the invention.

Whereas the fifth aspect of the present invention relates to uses of the compounds of general formula (I) for purely medical purposes, the sixth aspect of the present invention pertains to the use of a compound of general formula (I)

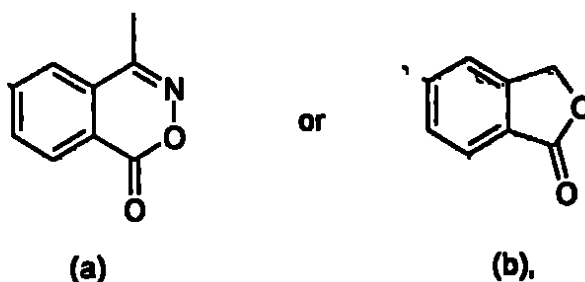
26



wherein R_1 and R_2 are independently of each other $-H$ or $-F$,

R_3 is $-CH_3$ or $-CF_3$, and

5 Ar is



or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof,

with the proviso that the compound is not 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-
10 cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethylpropionylamino]-phthalide,
as a contraceptive

Although fertility control in general and contraception in particular may under certain
circumstances also be applied for purely medical reasons (and thus pertain in this respect
15 to the fifth aspect of the present invention discussed above), contraception (i.e.,
prevention of pregnancy) is generally understood not to be intended to prevent or cure a
certain disease. Nevertheless, contraception using progestins either alone (as in estrogen-
free oral contraceptives, for example in POPs) or in combination with estrogens (as in
COCs) may also have additional beneficial (medical) effects over and above the
20 inhibition of pregnancy. It is known that contraceptives are capable of curing certain
disorders, such as abnormal bleeding pattern during the menstrual cycle or the

premenstrual syndrome with the symptoms listed above with respect to the fifth aspect of the present invention. Contraceptives generally also have a positive influence on the appearance of the skin. Furthermore, women using contraceptives suffer less often from pelvic inflammatory disease (PID), and the risk of ovarian, endometrial and colorectal cancer is reduced.

As mentioned above, the novel progestins according to the present invention and preferably compound ((+)-1) are advantageously used in estrogen-free oral contraceptives, such as, for example, the progestin-only "minipill" (POP). These estrogen-free oral contraceptives are a suitable alternative for women who cannot tolerate an estrogen-progestin combination due to certain estrogen effects, but nevertheless want to enjoy the advantages of hormonal contraception in tablet form. Furthermore, estrogen-free oral contraceptives are also an option for women who are breast-feeding, since estrogens suppress milk production and therefore use of combined estrogen-progestin contraceptives is not advisable during that time.

The novel progestins according to the present invention and preferably compound ((+)-1) may not only be used in oral contraceptives that are completely free of any estrogen component, but also in oral contraceptives that are substantially free of estrogen. "Substantially free of estrogen" is to be understood as referring to amounts of estrogen that are less than what is usually contained in estrogen-progestin combined oral contraceptives.

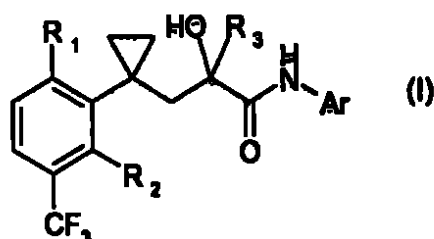
However, in addition to the above benefits of contraceptives comprising progestins alone (i.e., as in estrogen-free oral contraceptives) or in combination with estrogens, contraceptives comprising the progestins according to the present invention as defined above, preferably compound ((+)-1), actually also avoid potential disadvantages of known contraceptives in that the progestins according to the present invention only activate the progesterone receptor at a specific target tissue or organ (in particular the uterus), but only to a lower degree (or not at all) at any other, undesired tissue or organ.

(in particular the mammary gland), thus rendering these treatments well tolerable and less prone to serious side effects or even the risk of inducing potential further health problems. Furthermore, due to their potential for a tailored modulation of PR mediated conditions and effects, the progestins of the present invention, in particular compound ((+)-1), may be administered in a much lower dose as a consequence of their target tissue specificity than known progestins used for contraceptives (and also for the other indications discussed with respect to the fifth aspect of the present invention). Other aspects of the use of progestins as contraceptives may be taken from the book "Kontrazeption mit Hormonen" ("Contraception with hormones") by H-D Taubert and H Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 1995.

Regarding preferred embodiments of the sixth aspect of the present invention, reference is made on the one hand to the claims and on the other hand to the explanations and descriptions given with respect to the second aspect of the present invention, namely the pharmaceutical compositions comprising the progestins of general formula (I), preferably compound ((+)-1). All that was said there with respect to modes of administration, doses, combinations of ingredients (in particular with respect to an optional additional estrogen component) and any other preferred embodiments equally applies to the sixth aspect of the invention, i.e. the use of the compounds of general formula (I) for contraception.

The seventh aspect of the present invention pertains to a method for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in a first selected tissue or organ with respect to a second selected tissue or organ. The method comprises the step of administering an effective amount of a compound of general formula (I).

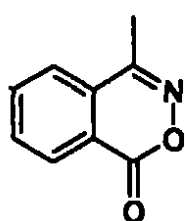
29



wherein R_1 and R_2 are independently of each other $-H$ or $-F$,

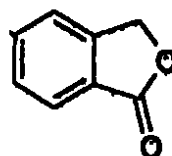
R_3 is $-CH_3$ or $-CF_3$, and

5 Ar is



(a)

or



(b).

or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof,

10 however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide excluded in the first, second, third, fourth and sixth aspects of this invention from the meanings of the general formula (I), or of a pharmaceutical composition comprising such compound of general formula (I) to an individual in need of such selective modulation of progesterone receptor mediated effects.

15

With respect to the seventh aspect of the present invention, the selective modulation of progesterone mediated effects in a first selected tissue with respect to a second selected tissue for example comprises – as in the other aspects of the invention discussed above – selectively enhancing desired and/or protective effects in a first selected target tissue, preferably uterine tissue, or target organ, preferably the uterus, with respect to undesired PR mediated effects (such as proliferation/differentiation) in a second target tissue,

20

preferably breast tissue, or target organ, preferably the mammary gland. However, it is to be understood that the present invention is not limited to the uterus/breast dissociated activity of the progestins according to the invention, but that the present invention also covers dissociated activities regarding any other selected first and second target tissues

5 influenced by PR mediation. Regarding the preferred embodiments as well as a detailed explanation of the indication "modulation of PR mediated effects in a first selected tissue with respect to a second selected tissue", reference is made to the statements made above with respect to other aspects of the present invention, in particular to the fifth aspect.

10 As already explained with respect to the fifth aspect of the present invention as well as with respect to the sixth aspect of the present invention, an individual, preferably a mammal, most preferably a human, in need of such selective modulation of progesterone mediated effects may be, for example, a female individual needing (for medical reasons) or wishing to prevent pregnancy. Thus, as already outlined earlier, the method according

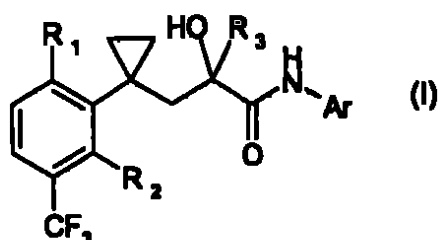
15 to the seventh aspect of the present invention may be used for contraception. In this respect, everything that was said earlier with respect to the use of the progestins according to the present invention as contraceptives, equally applies to the method according to the seventh aspect of the invention, including preferred embodiments regarding doses, dosing regimes, modes of administration, optional combination of the

20 progestins according to the present invention with estrogens etc.

Apart from contraception, medical indications wherein the modulation of PR mediated effects in a first tissue with respect to a second tissue is advantageous or necessary, are for example hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders.

25 All these indications have already been described in detail with respect e.g. to the fifth aspect of this invention and are equally applicable for the present seventh aspect of the invention.

selectively enhancing PR-A mediated effects with respect to PR-B mediated effects, the methods comprising the step of administering a compound of general formula (I)

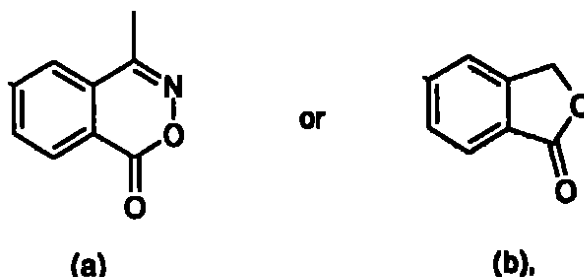


5

wherein R_1 and R_2 are independently of each other $-H$ or $-F$,

R_3 is $-CH_3$ or $-CF_3$, and

Ar is



10

or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof,

however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide excluded in the first, second, third, fourth and sixth aspects of this invention from the meanings of the general formula (I), to

15

an individual in need of such selective modulation of PR-A transcription and of PR-A mediated effects, respectively

As demonstrated in Example 5 below, the progestins of the present invention, in particular the compound (+) 5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide, ((+)-1), have been found to

20

selectively activate PR-A transcription and thus to selectively induce PR-A mediated

effects while preferably not influencing PR-B transcription and thus PR-B mediated effects

As mentioned in the section "Background of the invention" above, based on studies by B
5 Mulac-Jencevic as well as O'Conneely, PR isoform B seems to be the most responsible
receptor for mammary gland proliferation and differentiation, whereas the
antiproliferative action of progestins on the uterine epithelium and on ovulation is most
likely mediated by PR isoform A (B. Mulac-Jencevic, Science 2000, 289, 1751-1754,
O'Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, June 2000). Thus, as outlined
10 above, progestins exhibiting a selectivity for the progesterone isoform A, i.e. progestins
that activate PR-A transcription and preferably at the same time do not influence PR-B
transcription, are also likely to selectively enhance PR mediated effects in the uterus
while at the same time preferably do not influence PR mediated effects in the mammary
gland. The verification of this connection between PR isoform specificity and tissue
15 selectivity of PR ligands has already been a subject of the earlier application WO
02/054064. The present invention has again confirmed this principle by means of
Examples 3 and 5, wherein e.g. the preferred compound according to the present
invention, compound ((+)-1) is demonstrated to be a selective and highly potent PR-A
agonist and thus exhibits a strongly dissociated activity profile *in vitro* with respect to the
20 PR isoform A *versus* B as well as *in vivo* with respect to the different target tissues,
inducing desired and beneficial effects in uterine tissue while not inducing undesired
effects in breast tissue, such as the proliferation/differentiation of the mammary gland.

However, the applicability of the present invention is not restricted to the uterus *versus*
25 breast system, but may be extended to other progesterone target organ systems. Basically
any condition involving PR isoform mediated effects may be treated by the uses of the
progestins of the present invention, either by the manufacture of a medicament according
to the eighth aspect of this invention or by the methods comprising administering said
progestins according to the ninth aspect of the present invention. It is to be understood
30 that all statements made above with respect to other aspects of the present invention

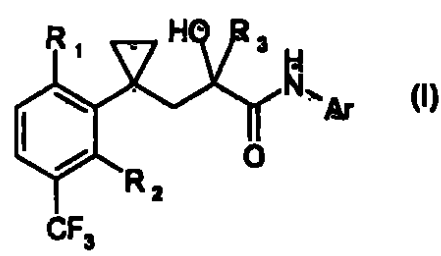
regarding the preferred progestins according to the invention, mode of administration, dose and dosing regimes, combination with other components, such as estrogens, etc. equally apply to the eighth and ninth aspects described here

- 5 It has to be noted that for the purpose of the present invention, the selectivity (or also specificity, which term is herein also used as a synonym for selectivity) of a progestin according to the invention for PR isoform A with respect to PR isoform B is defined as a difference in transcription efficacy induced by this progestin in PR-A *versus* PR-B transfected cells. Preferably, this difference is above or equal to 10 %, more preferably
- 10 above or equal to 15 % and most preferably above or equal to 20 %. The "transcription efficacy" is defined as the response achieved with a defined concentration of test progestin relative to a standard progestin (e.g., R5020) in either PR-A or PR-B transfected cells
- 15 Beside "transcription efficacy", another potential parameter for evaluating the selectivity of a test progestin with respect to either PR-A or PR-B is "potency", i.e., the EC₅₀ value (or its technical equivalent ED₅₀), determined *in vitro* in either PR-A or PR-B transfected cells. Preferably, the difference in potency achieved by a certain test progestin in PR-A *versus* PR-B transfected cells should be in the range of or above a factor of 10. Further
- 20 details regarding the determination of transcription efficacy and potency may be found in Example 5 below as well as in the earlier application WO 02/054064 which is for this purpose herein incorporated by reference. As it is demonstrated below in Example 5, the compounds of the present invention, in particular compound ((+)-1), are strong agonists with a selectivity for PR-A
- 25
- Apart from the *in vivo* applications described above for the progestins according to the present invention due to their specificity for PR isoform A, this pronounced ability for selectively activating PR-A transcription may also be exploited e.g. for *in vitro* assays involving the two PR isoforms, either for diagnostic or for scientific purposes. Thus, the
- 30 eighth and ninth aspects of the present invention also provide *in vitro* uses and methods,

which pertain purely to the receptor level. For example, the compounds of the present invention, preferably compound ((+)-1) may be used as a standard for evaluating the PR isoform specificity potential of further PR ligands. Accordingly, the compounds of the present invention may be incorporated into diagnostic or scientific kits for determining the ability of other compounds for selectively activating PR isoform transcription. The compounds of the present invention may also be used for identifying PR isoform specific cells which may be needed for certain diagnostic or scientific applications.

Regarding details of the *in vitro* test for progestins having PR isoform specificity as used in Example 5 hereinafter, it is referred to WO 02/054064 which is incorporated herein by reference. WO 02/054064 in particular discloses how cells stably transfected with either PR-A or PR-B expressing plasmids are obtained, how PR-A and PR-B transcription is detected and how those PR ligands exhibiting PR isoform specificity may be identified. Furthermore, as mentioned above, WO 02/054064 also discloses a screening assay for tissue selective PR ligands.

Regarding a process for preparing a compound of the general formula (I)

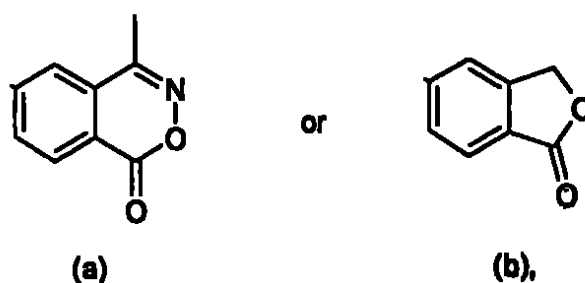


wherein

R₁ and R₂ are independently of each other -H or -F,

R₃ is -CH₃ or -CF₃, and

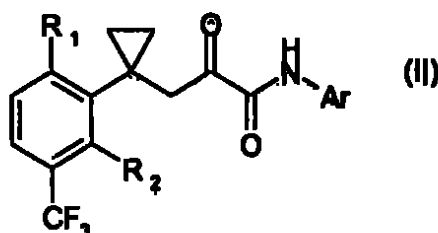
Ar is



or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof,
 with or without the proviso that the compound is not 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-
 5 cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethylpropionylamino]-phthalide, such process is
 analogous to the process disclosed e.g. in WO 98/54159 for obtaining the larger class of
 compounds described therein. However, since the compounds of the present invention are
 novel with respect to the compounds disclosed in WO 98/54159, in the following several
 different synthetic routes for obtaining the progestins of the present invention are
 10 outlined. A detailed description of the preparation of compounds (1), (2), (3) and (4) is
 given in Examples 1a), 1b), 1c) and 1d), respectively.

A first method for obtaining the compounds of the general formula (I) as defined above
 starts with a compound of the general formula (II)

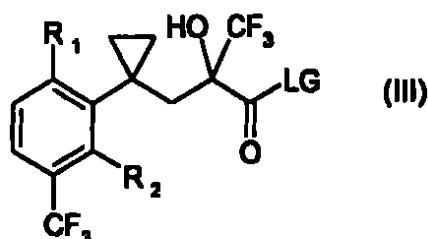
15



wherein the substituents R_1 , R_2 and Ar are defined as explained above for general formula
 (I). A compound of general formula (II) is reacted with a compound of general formula
 20 CF_3-SiMe_3 or $CF_3-Si(R^x)_3$, wherein R^x is C_1 to C_4 alkyl, in the presence of a catalyst, or
 with a methyl metal compound, e.g. a Grignard-type reagent or a lithium alkyl, to form a

compound of the general formula (I) As catalysts, fluoride salts or basic salts such as alkaline carbonates may be used (cf J Am Chem Soc 111, 1989, 393)

Furthermore, compounds of general formula (I) according to the present invention may
5 also be formed from compounds of the general formula (III)



wherein R_1 and R_2 are defined as explained above for general formula (I) and LG is a
10 leaving group, such as $-Cl$ or $-Br$ or a tosylate substituent A compound of general formula (III) is reacted with a compound $Ar-NH-R'$, wherein Ar is as defined above for general formula (I) and R' is either a hydrogen atom or a C_1 to C_3 acyl group Under certain circumstances, substituent R' may have to be removed later The compound of general formula (III) may also be formed as an intermediate product, for example, it can
15 be an acid chloride formed intermediately from a corresponding carbonic acid.

The substitution pattern at the phenyl ring in general formula (I) according to the present invention and carrying the substituents R_1 , R_2 and $-CF_3$ is obtained according to methods known in the art for selective substitution at an aromatic ring.

20

The present invention is further illustrated by means of the following examples which
25 are, however, not intended to limit the scope of the present invention.

5 Examples

Example 1. Preparation of progestins of general formula (I)

10 a) Preparation of (±)-, (+)- and (-)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoro-
methylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide ((±)-, (+)-
and (-)-1).

1-(2-Fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile

15 8.15 ml of N,N'-dimethylimidazolidinone are added at a temperature of -70 °C under an
 inert gas atmosphere within 10 min to 78 ml of a 2 M lithium diisopropylamide solution
 (tetrahydrofuran/heptane/ethyl benzene). After 15 min., 10.6 g of (2-fluoro-5-
 trifluoromethylphenyl)-acetonitrile are added. After 10 min. at -20 °C, 20.3 ml 1,2-
 dichloroethane are added (note it is also possible to react (2-fluoro-5-
 trifluoromethylphenyl)-acetonitrile with 1,2-dibromoethane and Ca_2CO_3) and the mixture
 20 is stirred at -20 °C for 2 hours and for 16 hours at ambient temperature. Then the mixture
 is cooled by means of ice and a saturated solution of ammonium chloride as well as ethyl
 acetate are added. The ethyl acetate phase is then washed twice with saturated ammonium
 chloride solution and twice with water, dried over sodium sulfate, concentrated and
 distilled via a Kugelrohr apparatus.
 25 Yield: 8.7 g of 1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile, b.p. 140
 °C/0.04 hPa.

1-(2-Fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde

8.5 g of 1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile are dissolved in 60 ml of toluene. At -70 °C, 56 ml of 1 M diisobutylaluminum hydride dissolved in toluene are added within 45 min. After 4 hours, at -78 °C, 120 ml of ethyl acetate are added dropwise. The mixture is left to warm to ambient temperature and washed three times with 2 N sulfuric acid and once with water. The ethyl acetate phase is then dried over sodium sulfate and chromatographed on silica gel (hexane/ethyl acetate 5+1).
Yield 4.5 g of 1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde

10 *3-[1-(2-Fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid*

To a solution of 5.0 g 2-diethylphosphono-2-ethoxyacetic acid ethyl ester in 40 ml tetrahydrofurane, 10 ml of a 2 M solution of lithiumdiisopropylamide in tetrahydrofurane/heptane/toluene are added within 20 min, under ice cooling. The mixture is stirred for 30 min at 0 °C. Within 30 min., a solution of 4 g of 1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde in 30 ml tetrahydrofurane is added dropwise at 0 °C. After 20 hours at ambient temperature, 2 N sulfuric acid is added to the mixture, it is then extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product is dissolved in 50 ml ethanol and saponified with 33 ml of a 2 M sodium hydroxide solution.

20 Yield 5.2 g of the acid, which is heated under reflux together with 180 ml of 2 N sulfuric acid for several hours under vigorous stirring. After extraction with ethyl acetate and washing with water, 4.6 g of 3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid are obtained as a yellow oil.

25

5-{3-[1-(2-Fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalide

At -10 °C, 0.84 ml of thionyl chloride are added to 2.9 g of 3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid in 15 ml dimethylacetamide.
30 The mixture is stirred for 30 min at -10 °C and for 1 hour at 0 °C and then added to 1.95

g of 5-aminophthalide (or, *vice versa*, 5-aminophthalide may be added to the mixture)
 After 16 hours at ambient temperature, 2 M hydrochloric acid and ethyl acetate are
 added, the organic phase is washed to neutral with water, dried over sodium sulfate and
 concentrated. After chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate. 1+1) and
 5 recrystallization from diisopropyl ether, 2.4 g of 5-{3-[1-(2-fluoro-5-
 trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalide (m.p. 168 °C) are
 obtained

10 *(±)*-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-
 trifluoromethyl-propionylamino} phthalide ((+)-1)
 2.7 g of 5-{3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-
 propionylamino}-phthalide are dissolved in 15 ml dimethylformamide, 4.25 ml of
 trifluoromethyl-trimethylsilane and 972 g of cesium carbonate are added under ice
 15 cooling. After stirring the mixture for 18 hours at ambient temperature, 6.5 ml of a 1 M
 solution of tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran are added under ice cooling
 and the resulting mixture is stirred for one hour. After complete addition of water it is
 extracted with ethyl acetate, the organic phase is dried over sodium sulfate and
 concentrated. After chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate 3+2), 760 mg of
 20 starting material is obtained as fraction 1 and 880 mg of *(±)*-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-
 5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide
 ((±)-1) (m.p. 158 °C) is obtained as fraction 2

25 *Separation of enantiomers of compound ((±)-1)*

The mixture of enantiomers of compound ((±)-1) is separated by chromatography over a
 chiral carrier (CHIRALPAK AD[®], obtained from DAICEL) and hexane/ethanol 97+3 as
 a liquid phase, 2.4 g of racemate yield

- (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((+)-1) as a first fraction: 867 mg; m p 162-163 °C, $\alpha_D = +114.5^\circ$ (c = 0.5 in chloroform) and
- (-)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((-)-1) as a second fraction 860 mg; m p 163-164 °C, $\alpha_D = -113.7^\circ$ (c = 0.5 in chloroform)

10 b) Preparation of (±)-, (-)- and (+)-6-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((±)-, (+)-, (-)-2)

1-(2-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile

- 15 Preparation from (2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-acetonitrile analogously to the preparation of 1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile (cf Example 1a)) B p 120 °C/0.04 hPa

20 *1-(2-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde*

Preparation from 1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile analogously to the preparation of 1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde (cf Example 1a))

25

3-[1-(2-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid

Preparation from 1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde analogously to the preparation of 3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid (cf Example 1a)) M p 177 °C (degradation)

30

6-{3-[1-(2-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one

Preparation from 3-[1-(2-fluoro 3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid analogously to the preparation of 6-{3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one (cf Example 1c)) M p 117-118 °C

10 *(±)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((±)-2)*

Analogously to compound ((±)-1) in Example 1a), (±)-6-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((±)-2) is obtained from 6-{3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one M.p 200-201 °C

Separation of enantiomers of compound ((±)-2)

The (+) and (-) enantiomers are separated as described in Example 1a) The separation yields

20 (-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((-)-2) as a first fraction, m.p. 171-173 °C, $\alpha_D = -115.2^\circ$ (c = 0.5 in chloroform), and

25 (+)-6-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((+)-2) as a second fraction, m p 168-173 °C

c) Preparation of (±)-, (+)- and (-)-6-(2-hydroxy-3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methyl-propionylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((±)-, (+)- and (-)-3),

- 5 *6-(3-[1-(3-Trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one*
- 1 8 ml Thionylchloride are added at -10 °C to 6 0 g of 3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid (prepared as described in WO 98/54159) in 60 ml of dimethyl acetamide. The mixture is stirred for 30 min at -10°C and for 1 hour at 0 °C
- 10 and then admixed to 5 g of 6-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one. After 16 hours at ambient temperature, the phases are separated between water and ethyl acetate. The organic phase is washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. After chromatography on silica gel using hexane and ethyl acetate (10-20 %) as a liquid phase,
- 15 6 78 g of 6-(3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one are obtained (m.p. 136-139 °C)

(±)-6-(2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methyl-propionylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((±)-3)

- 20 215 mg of 6-(3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one are dissolved in 7 5 dry tetrahydrofuran. Under ice cooling, 0 32 ml of a 3 M solution of methyl magnesium bromide in ether are added. After 30 min at 0 °C, the reaction mixture is poured onto a saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with brine, dried
- 25 over sodium sulfate and evaporated. After chromatography on silica gel using hexane and ethyl acetate (0-20 %) as a liquid phase, 80 mg of starting material is obtained as fraction 1 and 95 mg of 6-(2-hydroxy-3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methyl-propionylamino)-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((±)-3), m.p. 75-76 °C is obtained as fraction 2

Separation of enantiomers of compound ((±)-3)

The (+)- and (-)-enantiomers are separated as described in example 1a) for compound ((±)-1). The separation yielded

- 5 (-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((-)-3) as a first fraction, m p 129-130 °C, $\alpha_D = -54.8$ (c = 0.5 in chloroform), and
- (+)-6-{2-hydroxy-3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((+)-3) as a second fraction, m p 132-10 135 °C, $\alpha_D = +55.2$ (c = 0.5 in chloroform)

- 15 d) Preparation of (±)-, (+)- and (-)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide ((±)-, (+)- and (-)-4)

1-(2-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile

- 20 Preparation from (2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-acetonitrile analogously to the preparation of 1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile (cf Example 1a)) B p 120 °C/0.04 hPa.

- 25 *1-(2-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde*

Preparation from 1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbonitrile analogously to the preparation of 1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde (cf Example 1a))

3 [1-(2-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid

Preparation from 1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl-carbaldehyde analogously to the preparation of 3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid (cf Example 1a) M.p 177 °C (degradation)

5

5-{3-[1-(2-Fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalide

Preparation from 3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionic acid and 5-aminophthalide analogously to the preparation of 5-{3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalide (cf Example 1a)) M.p 157-158 °C

15 (±)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((±)-4)

Analogously to the preparation of compound ((±)-1) in Example 1a), (±)5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((±)-4) is obtained from 5-{3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-phthalide. M.p 212-214 °C

20

Separation of enantiomers of compound ((±)-4)

The (+) and (-) enantiomers are separated as described in Example 1a) for compound ((±)-1) The separation yielded

25

(-)-5-{2 Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((-)-4) as a first fraction, m.p 165-166 °C, $\alpha_D = -115.5^\circ$ (c = 0.5 in chloroform), and

(+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((+)-4) as a second fraction, m.p. 164-166 °C

30

Example 2 (In Vivo Test on Progestogenic Activity – Ovulation Inhibition).

Before the treatment is started, two menstrual cycles of female rats (weight 190 to 210 g)
5 were monitored. Only animals having a regular 4 day-cycle are used for the subsequent
test. Starting in the metoestrus, the test compound is administered for 4 days (day 1 to 4)
and the cycle is controlled thereafter

For subcutaneous application, the test compounds are dissolved in benzyl benzoate/castor
10 oil (1+9 v/v) and the daily dose is administered in a volume of 1 ml/kg body weight

For peroral application, the test compounds are suspended in a carrier liquid (85 mg
Myrij^R in 100 ml 0.9 % w/v NaCl solution) and the daily dose is administered in a volume
of 2 ml/kg body weight

15

Evaluation

On day 4, after the application of the test compound, those animals having estrus or
metoestrus are ovariectomized under ether anesthesia on one side. Preparations of the
tubes are prepared and they are investigated for ova by means of microscope. On day 5
20 all animals (intact and partly ovariectomized) are killed with carbon dioxide, the tubes are
preserved and analyzed in the same way. It is then determined, as a percentage, in how
many animals ovulation was inhibited

Tables 1-a and 1-b below clearly show that in adult female rats, compound ((+)-1)
25 efficiently inhibited ovulation by suppressing LH secretion. Table 1-a demonstrates that
the EC₅₀ value for ((+)-1) is 45 µg/kg. Accordingly, this compound is to be regarded as
having strong progestational activity. A comparison with the standard progestin R5020
(promegestone) revealed that *in vivo* compound ((+)-1) is one of the most potent
progestins identified so far, as it is by a factor of 1 to 2 (more) effective as/than R5020
30 (cf Table 1-b)

Table 1-a

Dose [μ g/kg] of ((+) 1)	% Inhibition	EC ₅₀ [μ g/kg]
0	0	45
10	0	
30	14	
100	100	

5 Table 1-b

	R5020 (= standard)	((+)-1)	((+)-1) (factor compared to R5020)
Ovulation Inhibition (rat) [EC ₅₀]	0.06 mg/kg	0.04 mg/kg	1-2

10

Example 3 (In Vivo Test on Breast/Uterus Selectivity).

- 15 a) **Bioassay on proliferating/differentiating effects in the rat mammary epithelium**

The object of this test is to evaluate the effect of progestins on the development of the mammary gland, in particular on the formation of terminal end buds in the mammary

gland in estrogen primed rats. Progestins together with other hormones (prolactin, estrogens, glucocorticoids, growth hormones etc) induce proliferation and differentiation of the mammary glandular epithelium. In particular, they are involved in the morphogenesis of alveolar and terminal end buds, the sites of milk protein production and secretion into the ductal lumen.

In order to determine the effects of test progestins according to the present invention, in particular compound ((+)-1), in mammary gland differentiation and proliferation, premature female rats (Wistar Han, SPF) are ovariectomized at the age of 21 days, 4 to 6 days before treatment start. The animals are treated for 6 days with standard estrogen (estrone (E1), 70 µg/kg) and the test progestin ((+)-1) (application volume 0.1 ml/50g body weight, vehicle benzybenzoate/castor oil (1+4 v/v), subcutaneous). Control groups are e.g. vehicle, estrone without progestin, estradiol together with a known progestin, e.g. R5020 (promegestone). After the 6-day treatment the animals are killed with carbon dioxide.

For the whole mount staining, animals are shaved in the left abdominal inguinal mammary region, which is cut from the body together with the skin. For the histological/immunohistochemical analyses the right abdominal inguinal mammary gland is cut from the body together with the connective tissue adhered thereto and fixed in 3.7 % formalin in PBS (phosphate buffer saline; without Ca^{2+} / Mg^{2+}).

Whole mount staining

The preparations are fixed over night in alcohol-formalin according to the method of Tellyesniczky (see below). Then the mammary gland tissue and subcutis adhered thereto are stripped from the cutis and the preparations are again fixed over night. The further steps are as follows: ethanol 70 % 1.5 hours, acetone 3 × 1.5 hours, acetone over night, isopropanol 1.5 hours, ethanol 96 % 2 hours, hematoxylin-iron 3 hours, VE water: first rinse the preparations and then 2 × 0.5 hours, ethanol 70 % over night, ethanol 80 % 1.5

hours, ethanol 96 %. 1.5 hours, isopropanol 1.5 hours. The preparations are then moved to petri dishes and left in toluene for approximately 1 hour, i.e. until they have stopped to swim up. Then the preparations are treated with cedarwood oil (Merck, no. 1.06965). The incubation times above are minimum times and can be extended. In particular, incubation
 5 in ethanol 70 % after fixation can be extended to at least 2.5 weeks.

Preparation of the solutions necessary for the whole mount staining.

- 10 a) Alcohol-formalin according to Tellyesniczky: formaldehyde 37% 81.8 ml, ethanol 70 % 1636 ml, glacial acetic acid (to be added shortly before use) 81.8 ml (total 1800 ml)
- b) Hematoxylin mother solution: Hematoxylin (Merck, no. 1.15938) 10 g, ethanol 96 % 100 ml. The solution must stand for 48 hours at 37 °C before use. It can be kept in a dark place for almost unlimited time.
- 15 c) Hematoxylin-iron solution for use: hematoxylin mother solution (filtered) 15.2 ml, ethanol 96 % 1374 ml, $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ (a. 4) 91.1 ml, 1 mol/l HCl 220 ml (total 1700 ml), adjustment to a pH of 1.25 with 2 mol/l NaOH
- d) $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ solution: $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ (Merck, no. 1.03943) 1.07 g, VE water 90.2 ml, HCl 37 % 0.92 ml (total 91.1 ml)

20

By means of a 40-fold magnification, the terminal end buds near the nipple in direction of the tail are counted. The area to be investigated should be about 1.8 mm^2 . For well-differentiated preparations this area may be reduced, with at least 250 buds to be counted. After counting, the number of end buds per 1 mm^2 is calculated.

25

Evaluation

The number of terminal and alveolar endbuds is counted per mm^2 +/- standard deviation (SD). The progestagenic effect of a test progestin is either determined as a threshold value for the formation of terminal and alveolar endbuds (cf. Fig. 3) (i.e., the
 30 concentration at which a significant progestagenic effect is recognized for the first time),

or as the equiefficient dose that is required to achieve a differentiation equal to 0.3 mg/kg of the reference compound promegestone (R5020) (cf Fig. 1). Regarding the data represented in Fig. 1, differences among the various test groups are tested by ANOVA (Dunn's method). In Fig. 3, differences among the groups are tested by the t-test versus the estrone control group. In both Fig. 1 and Fig. 3, the asterisks indicate a significant difference.

10 ***MIB-5 Immunohistochemistry (according to C. Gerlach et al. Lab. Invest. 1997 77(6) 697-698, with modifications)***

For a more detailed evaluation of the proliferation of the mammary epithelium, cells are stained with the proliferation marker MIB-5 as follows (cf Fig. 2). Mammary glands are fixed in 4% formaldehyde/PBS for 24 h and embedded in paraffin. 4 µm sections are spread on slides, deparaffinized, treated with microwaves for 10 min. in citrate buffer pH 6.0 and rinsed with PBS. Slides are then blocked with 3% H₂O₂/methanol for 15 min., Blockingkit (Vektor, no SP-2001) for 10 min. and rat serum (Sigma, no S-7648) diluted 1:2 in PBS for 30 min. to reduce nonspecific staining and rinsed in PBS. Slides are incubated for 1 hour with monoclonal antibody MIB-5 (Dianova, no Dia-5055), which is specific for the rat Ki-67 antigen (1:200 diluted in PBS/0.2% BSA). Then, slides are washed twice in PBS/0.2% TWEEN 20, incubated with biotinylated rat anti-mouse secondary antibodies (Dianova, no 425-066-100), diluted 1:200 in PBS/0.2% TWEEN 20 for 1 hour and washed again twice in PBS/0.2% TWEEN 20, following an incubation with avidin-biotin-peroxidase complexes (Vectastain Elite ABC Kit no PK-6100) for 1 h. Staining is performed by means of diaminobenzidine (Zymed Substrate Kit). All steps are performed at room temperature.

Evaluation

In order to characterize a test compound, the percentage of MIB-5 stained mammary epithelium cells is determined. Figure 2 shows the percentage of MIB-5 positive

epithelial cells +/- standard deviation (SD) Differences among the groups are tested by the ANOVA (Bonferroni t-test) The asterisks in Fig. 2 indicate a significant difference ($p < 0.05$) The results of the tests are further discussed below in c)

5

b) Pregnancy maintenance test in rat

In rats, castration induces termination of pregnancy Progestins (combined with estrogens) are capable of maintaining pregnancy in castrated animals. However, the degree of pregnancy maintenance in castrated rats is optimal only in a defined dose range Therefore, higher as well as lower doses generally induce a weaker effect. Accompanying treatment with defined doses of estrone (E_1) increases the pregnancy maintaining effect of progestins

15 Pregnant rats (Wistar Han, SPF) of 190 to 220 g (5 to 8 animals per dose) are ovariectomized on day 8 of pregnancy, 2 hours after the first substance administration From day 8 to day 14, rats are daily treated with test progestin in combination with a standard dose of E_1 One day later, animals are killed with carbon dioxide. For each animal, the number of living and dead fetuses is determined according to the heartbeat of the embryos. In case of empty uteri, the number of implantation sites is determined by means of staining with a 10 % ammonium sulfide solution

Formulation and application of test progestins and estrone

25 S c (subcutaneous) application The test progestin is dissolved in benzyl benzoate/castor oil (1+4 v/v), and the daily dose is administered in a volume of 1 ml/kg body weight.

P o (peroral) application The test progestin is suspended in a carrier liquid (85 mg Myrj^R in 100 ml 0.9 % w/v NaCl solution), and the daily dose is administered in a volume of 2 ml/kg body weight.

30

l p (intraperitoneal) application The test progestin is dissolved in propylene glycol and charged in miniature osmotic pumps (type 2001, 1 0 µl/h, 7 days), which are placed in the abdominal cavity of the rat

5

The standard dose of estrone is 0 005 mg/kg body weight s c and is dissolved in benzyl benzoate/castor oil (1 4 v/v)

Evaluation

10 It is determined the pregnancy maintenance per animal [%], the pregnancy maintenance per dose (median of single values) and the EC₅₀ (dose, at which pregnancy is maintained in 50 % of the animals, 100 % corresponds to control animals that are not ovariectomized) The results of the test are further discussed below in c)

15

c) Results obtained for (+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((+)-1)
and discussion of results

20

The following results (Table 2) have been obtained in the bioassay on proliferating/differentiating effects in the rat mammary epithelium (whole mount staining) described under a) above and in the pregnancy maintenance test described under b) above for the most preferred compound according to the present invention, i e (+)-5-
25 {2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((+)-1) in comparison to the standard progestin R5020 (promegestone)

Table 2 shows the dose of test progestin (either R5020 or ((+)-1)) needed per kg body weight (rat) for achieving the EC₅₀ value in the pregnancy maintenance test and the dose

required in the bioassay on proliferation/differentiation of the mammary epithelium (rat, whole mount staining) "Equi-efficient dose" means that the middle column shows the dose of ((+)-1) needed to achieve the same effect as achieved e.g. with 0.3 mg/kg R5020. The far right column shows the factor the test progestin ((+)-1) differs from the standard progestin R5020 regarding its activity in both tests. The different pairs of values entered for the test on the differentiation/proliferation of the mammary epithelium stem from three different tests performed independently. The median of the single values results in a factor (cf. the far left column) of ca. 1.

10 Table 2

	R5020 (= standard)	((+)-1)	((+)-1) (factor compared to R5020)
Maintenance of pregnancy (rat) [EC ₅₀]	0.1 mg/kg/d	0.012 mg/kg/d	8
Mammary gland, whole mount staining (rat) [equi-efficient dose]	0.3 mg/kg/d 0.3 mg/kg/d 0.1 mg/kg/d	0.6 mg/kg/d 0.9 mg/kg/d 0.03 mg/kg/d	ca. 1
Mammary gland, whole mount staining (rat) [threshold value]		0.1 mg/kg/d	

The preferred progestin according to the present invention, compound ((+)-1), induces a dose-dependent increase of terminal and alveolar endbuds, with an equiefficient dose to 0.3 mg/kg/d promegestone of 0.6 mg/kg/d (Fig. 1).

Furthermore, the threshold value for ((+)-1) for the induction of terminal and alveolar endbuds is 100 µg/kg/d (see Fig. 3). Interestingly, there is a dose-dependent decrease of MIB-5 positive cells with increasing concentrations of ((+)-1) (Fig. 2). Fig. 2 furthermore demonstrates that 0.3 mg/kg/d promegestone shows ~ 42% of MIB-5 positive cells, whereas 1 mg/kg/d ((+)-1) shows ~ 12% of MIB-5 positive cells.

Taken together, these results indicate that ((+)-1) exhibits approximately the same activity on the mammary gland as the reference compound promegestone. Most noteworthy is that at doses where pregnancy is fully maintained (cf. Table 2), no effects on terminal and alveolar end bud formation can be observed (Fig. 3, Table 2). Thus, ((+)-1) shows tissue-selective activity on the uterus versus the mammary gland. This dissociation in favor of uterotrophic activity is at least six fold. Furthermore, there is an inverse correlation of the dose of ((+)-1) and the induction of proliferation of the mammary gland.

The above results clearly indicate that the preferred compound according to the present invention, (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide ((+)-1), is very potent in the maintenance of pregnancy, while its proliferating/differentiating effects on the mammary epithelium are extremely low when compared to the standard progestin R5020. Compared to R5020, compound ((+)-1) is eight times as potent regarding maintenance of pregnancy, but about equally as potent as R5020 at the mammary gland. These results impressively demonstrate that compound ((+)-1) is a selective modulator of PR mediated effects according to the present invention in that it enhances PR mediated effects (maintenance of pregnancy) in the uterus, i.e., the first selected target tissue according to the present invention, relative to PR mediated effects (proliferation/differentiation of the mammary gland) in the breast, i.e., the second selected target tissue according to the present invention. In particular, as indicated above, when compound ((+)-1) is administered in an amount which is sufficient for maintaining pregnancy, no effects at the mammary gland are observed (see Table 2 and Fig. 3). Thus, this compound is particularly suitable for use

in contraception, HRT and in the treatment of gynecological disorders as outlined above in the section "Detailed Description of the Invention" The preferred progestin according to the present invention, compound ((+)-1), is especially suitable for use in estrogen-free oral contraceptives

5

The above results obtained for compound ((+)-1) regarding its uterus/breast dissociated activity profile not only demonstrate that this compound is highly suitable as a tissue-specific progestin according to the present invention for the indications and applications mentioned in the section "Detailed description of the invention", but they also demonstrate the viability of the concept that PR isoform specificity of PR ligands is connected to tissue-specificity of PR ligands, cf WO 02/054064 Furthermore, the results show that tissue-specific progestins, in particular uterus/breast selective progestins according to the present invention may be identified by identifying progestins that are PR isoform, i.e., PR A *versus* PR-B, selective. The above results specifically demonstrate that progestins with a selectivity for PR isoform A compared to PR isoform B as demonstrated below in Example 5 selectively enhance PR mediated effects in the uterus with respect to PR mediated effects in the breast at doses suitable for the maintenance of pregnancy (cf above Table 2) However, it is to be understood that PR-A *versus* PR-B selectivity (which has been determined for the progestins according to the present invention as demonstrated in Example 5 below) does not exclusively result in uterus/breast selectivity (as it was confirmed above for the progestins of the present invention), but that any other progesterone target tissue selectivity and any other selective modulation of PR mediated effects based on progesterone isoform mediated effects may be involved

25

Example 4 (In Vivo Test on Oral Progestational Activity – Endometrial Transformation in Rabbit).

The test is performed in juvenile female rabbits (New Zealand white, 30 to 35 days old, obtained from Schriever, Germany) From days 1 to 4, all rabbits are primed with 50 g/kg/day 17 α -estradiol (s.c., 0.5 ml/kg/day) in order to induce proliferation of the endometrium From days 7 to 10, the test compound is applied orally (p.o., 0.5 ml/kg/day) at doses of 0.001, 0.01 and 0.1 mg/kg/day A group which receives only vehicle after estradiol priming serves as a negative control A second group which receives only progesterone in order to induce endometrial differentiation after estradiol priming is used as a positive control In order to study the progestagenic activity of ((+)-1), which is the most preferred compound according to the present invention, one treatment group receives only the compound ((+)-1) after estradiol priming

15 Evaluation

Autopsy is performed on day 11 As a parameter for progestagenic activity, the McPhail index (i.e., the degree of differentiation) is determined by means of light microscopy (scores 1 to 4, 1 = no glandular differentiation, 4 = maximal differentiation)

20 As demonstrated below in Table 3, the preferred compound according to the present invention, compound ((+)-1), is highly potent in the endometrial transformation test in rabbit (Clauberg test) An identical potency is determined for ((+)-1) upon subcutaneous as well as oral application Thus, compound ((+)-1) must be considered to be highly active when administered orally

25

Table 3

Mode of Application	((+)-1) [mg/kg]	McPhail Index	Threshold Value [mg/kg]
Subcutaneous (s.c.)	0.001	1.0	0.001-0.01
	0.01	2.7	
	0.1	3.8	
Oral (p.o.)	0.001	1.2	0.001-0.01
	0.01	2.5	
	0.1	3.0	

5

Example 5 (*In Vitro* Test on PR-A/PR-B Isoform Specificity).

10 According to the eighth and ninth aspects of the present invention, the progestins of general formula (I), however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethylpropionylamino]-phthalide excluded from the first, second, third, fourth and sixth aspects of the invention, are useful for selectively activating PR-A transcription with respect to PR-B transcription, i.e. the progestins of the present invention preferably do not activate PR-B transcription, at least not to the same

15 degree as PR-A transcription. Accordingly, these progestins are useful for selectively activating PR-A mediated effects with respect to PR-B mediated effects, i.e., these compounds preferably do not influence PR-B mediated effects. In the following, an *in vitro* test for determining whether a certain progestin is selective for PR-A or PR-B is described. It is also demonstrated below that according to this *in vitro* test, the progestins

20 of general formula (I) according to the present invention are selective PR-A agonists. Further details regarding the performance of this assay, in particular regarding the preparation of the PR-A and PR-B transfected cells, may be found in WO 02/054064, which is herein incorporated by reference.

The method for screening for PR isoform-specific progestins according to the present invention is carried out with first and second SK-N-MC cells stably transfected with a plasmid expressing the hPR-A (first cells) or the hPR-B (second cells) and the LUC
5 reporter gene linked to the hormonally responsive MTV promoter

The cells are cultured in Minimum Essential Medium with Earl's Salts (S-MEM, without L-glutamine, Gibco BRL, no 21090-022), supplemented with 10 % fetal calf serum (FCS), penicillin 100U/streptomycin 100 µg/ml (Biochrom, no A2213), L-glutamine 4
10 mmol/l (Gibco BRL, no 25030-024), sodium pyruvate 1 mmol/l (Biochrom, no L0473) and 1x non-essential amino acids (Biochrom, no K0293) at a temperature of 37 °C and in an atmosphere of 5 % carbon dioxide.

For the transcription assay, the cells are seeded onto 96-well dishes (2×10^4 cells/dish) and
15 cultured in a medium as described above, with the exception that the FCS is replaced by a 3 % charcoal stripped FCS 48 hours later, cells are contacted with prediluted test compounds For determination of agonistic activity, cells are cultured in the presence of increasing concentrations (10^{-6} to 10^{-11} mol/l) of test progestins. As a positive control for reporter gene induction cells are treated with 10^{-6} to 10^{-11} mol/l R5020 (promegestone)
20 As a negative control for reporter gene induction, cells are cultured in 1 % ethanol.

After incubation with test progestins for 24 hours, the medium is removed and cells are lysed with 20 µl of lysis buffer (Luciferase Assay System E 153A, Promega) and under agitation of the plate for 10 min After addition of 30 µl of luciferase reagent (Luciferase
25 Assay System E 151A + 152A, Promega) within 30 seconds per plate, the activity of the luciferase reporter gene product is determined in the cell lysates by means of a Microplate ML 3000 microtiter plate luminometer (Dynatech) in cycle mode.

Evaluation of the response gives the efficacy [%], and evaluation of the EC_{50} values gives
30 the potency [nM] Calculation of the agonistic activity is conducted as follows.

The LUC activity [%] for the measured data points is calculated as follows

$$5 \quad \text{relative LUC activity [\%]} = 100 \times \frac{\text{response } 10^{-6} \text{ to } 10^{-11} \text{ mol/l test compound} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

wherein CI = 100 % stimulation (R5020, 10^{-7} mol/l)

and CO = 0 % stimulation (ethanol, 1 %)

10 Thus, the efficacy [%] is calculated according to

$$\text{efficacy [\%]} = 100 \times \frac{\text{response } 10^{-7} \text{ mol/l test compound} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

15 The potency [nM], i.e. the EC_{50} , is determined graphically

Some efficacy results achieved for different progestins according to the present invention are presented below in Table 2. These results clearly demonstrate the selectivity of the progestins of the present invention, in particular compound ((+)-1) for PR isoform A.

20 Thus, these progestins are capable of selectively activating PR-A transcription with respect to PR-B transcription. Also, these progestins are capable of selectively enhancing PR-A mediated effects with respect to PR-B mediated effects. Thus, while the prior art always strived for more potent progestins, the present invention provides highly progesterone receptor isoform, in particular progesterone receptor A isoform selective progestins suitable for selectively targeting certain desired tissues or organs, preferably
25 for selectively activating PR mediated effects in uterine tissue with respect to PR mediated effects in breast tissue.

Table 4

	PR-A agonism efficacy [%]	PR-B agonism efficacy [%]	Δ agonism efficacies (A-B)
(+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide, ((+)-1)	88.7	25	64
(+)-6-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((+)-2)	99.2	67.5	32
(+)-6-{2-hydroxy-3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-one ((+)-3)	94	71	23
(+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide ((+)-4)	100	82	18

5

Example 6 (Antiflutertropic activity in the rat).

Compounds with estrogenic activity induce uterine growth, resulting in an increase in uterine weight. They also induce a characteristic change of the appearance of the endometrial epithelium as indicated by an increase in epithelial height. PR modulators counteract estrogenic activity by inhibiting uterine weight gain and epithelial cell proliferation. This effect is sometimes referred to as "functional antiestrogenic" effect.

10

To test for antiuterotropic activity of the most preferred progestin according to the present invention, i.e., compound ((+)-1), ovariectomized rats are treated for 3 days with 0.3 µg/kg/d estradiol (E2) and in addition with increasing doses of ((+)-1) (cf. Fig. 4). Each test group shown in Fig. 4 consists of 10 rats, with the exception of one group (cf. Fig. 4, bottom diagram, 150 µg/kg of ((+)-1)), indicated by "#", which consists of nine rats.

Evaluation

Changes in uterine weight, luminal epithelial height and the status of cell proliferation and keratinization of the vaginal smear serve as parameters for estrogenic activity. In combination with ((+)-1), decreases in estrogen-stimulated uterine weight gain and luminal epithelial height are parameters for antiestrogenic activity (cf. Fig. 4).

For the reference group (estradiol (E2)-treated), stimulation of the uterine weight and the luminal epithelial height in comparison to the vehicle control was calculated as follows.

$$\frac{\text{mean weight (reference compound)}}{\text{mean weight (vehicle control)}} \times 100 \% = \% \text{ stimulation}$$

In the antiestrogen assay, inhibition of uterine weight or luminal epithelial height in comparison to the effect seen with the reference compound (estradiol) was calculated as follows:

$$\frac{\text{mean weight (test compound)} - \text{mean weight (veh. contr.)}}{\text{mean weight (ref. compound)} - \text{mean weight (veh. contr.)}} \times 100 \% = \% \text{ stimulation}$$

For statistical analysis, the 95 % confidence interval was calculated using a software which was developed by the Biostatistical Department of Schering AG. The asterisks indicate a significant difference ($p < 0.05$).

Discussion

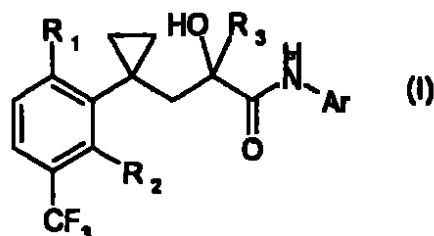
((+)-1), when administered in combination with estradiol, has a strong functional antiestrogenic effect in terms of dose-dependent inhibition of uterine weight gain and epithelial cell height as shown in Figure 4. A dose of 5 µg/kg/d of ((+)-1) shows a submaximum effect. Maximum effect is observed with a dose of 15 µg/kg/d.

In conclusion, ((+)-1) is a PR modulator with potent functional antiestrogenic activity. The antiuterotropic activity of ((+)-1) occurs in the same dose range as its pregnancy-maintaining activity (EC₅₀ value 12 µg/kg/d). These results demonstrate the high progestogenic potency that is exhibited by ((+)-1) in the uterus.

The threshold value of progestin ((+)-1) for the formation of terminal and alveolar endbuds in the mammary gland is very high (cf. Figure 3 and Table 2), whereas the effects on the uterus may already be observed at a very low concentration of ((+)-1) (cf. e.g. Example 6 and Figure 4), demonstrating the dissociated effect of this invention compound in the breast versus the uterus.

CLAIMS

1 A compound of the general formula

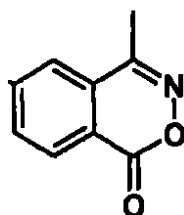


10 wherein

R_1 and R_2 are independently of each other -H or -F,

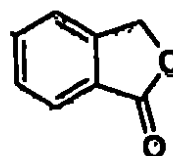
R_3 is -CH₃ or -CF₃, and

Ar is



(a)

or



(b).

15 or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof,

with the proviso that the compound is not 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide.

20 2 (+)-5-[2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof

- 3 A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in claim 1
- 4 The pharmaceutical composition according to claim 3, wherein the compound as
5 defined in claim 1 is (+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-
cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide or a pharmaceutically
acceptable derivative or analogue thereof
- 6 The pharmaceutical composition according to claims 3 or 4, wherein the
10 compound as defined in claim 1 is present in an amount such that the daily dose is
0.01 to 2 mg.
- 7 The pharmaceutical composition according to any one of claims 3 to 5, further
15 comprising 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component
- 8 The pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the 17 α -ethinyl
estradiol or another estrogen component is present in an amount such that the
daily dose is 0.01 to 0.05 mg.
- 9 A compound as defined in claim 1 for use in therapy
- 10 (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-
trifluoro-methyl-propionylamino}-phthalide or a pharmaceutically acceptable
25 derivative or analogue thereof for use in therapy
- 11 The compound according to claims 8 or 9 for use in fertility control, hormone
replacement therapy or the treatment of gynecological disorders.
- 12 A pharmaceutical composition as defined in claim 3 for use in therapy
- 30

- 12 A pharmaceutical composition comprising (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof for use in therapy
- 5
- 13 The pharmaceutical composition according to claims 11 or 12 for use in fertility control, hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders
- 10
- 14 Use of a compound as defined in claim 1, however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide excluded from claim 1, for the manufacture of a medicament for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in a first selected tissue with respect to a second selected tissue.
- 15
- 15 The use according to claim 14, wherein the first selected tissue is uterine tissue and the second selected tissue is breast tissue.
- 20
- 16 The use according to claims 14 or 15 for selectively enhancing progesterone mediated effects in uterine tissue with respect to progesterone mediated effects in breast tissue
- 25
- 17 The use according to any one of claims 14 to 16, wherein the medicament is for use in fertility control, hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders.
- 18 The use according to any one of claims 14 to 17 for selectively enhancing antiproliferative effects in the uterus with respect to proliferation and differentiation of breast tissue

- 19 The use according to any one of claims 14 to 18, wherein the compound as defined in claim 1 is (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof
- 5
- 20 The use according to any one of claims 14 to 19, wherein the medicament is administered orally
- 21 The use according to any one of claims 14 to 20, wherein the compound as defined in claim 1 is present in an amount such that the daily dose is 0.01 to 2 mg
- 10
- 22 The use according to any one of claims 14 to 21, wherein the medicament further comprises 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component.
- 15
- 23 The use according to claim 22, wherein the 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component is present in an amount such that the daily dose is 0.01 to 0.05 mg
- 24 The use according to claims 22 or 23, wherein the daily doses of the compound as defined in claim 1 and the 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component to be administered vary independently of each other over the female menstrual cycle.
- 20
- 25 Use of a compound as defined in claim 1 or a pharmaceutical composition as defined in claim 3 as a contraceptive
- 25
- 26 The use according to claim 25, wherein the compound as defined in claim 1 is (+)-5-(2-hydroxy-3 [1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof
- 30

- 27 The use according to claims 25 or 26, wherein the contraceptive is administered orally
- 5 28 The use according to any one of claims 25 to 27, wherein the contraceptive is an estrogen-free oral contraceptive
- 29 The use according to any one of claims 25 to 28, wherein the compound as defined in claim 1 is administered at an amount such that the daily dose is 0.01 to 2 mg.
- 10 30 The use according to any one of claims 25 to 27 and 29, wherein the compound as defined in claim 1 is accompanied by 17 α -ethynyl estradiol or another estrogen component
- 15 31 The use according to claim 30, wherein the 17 α -ethynyl estradiol or another estrogen component is administered at an amount such that the daily dose is 0.01 to 0.05 mg
- 20 32 The use according to any one of claims 25 to 27 and 29 to 31, wherein the daily doses of the compound as defined in claim 1 and the 17 α -ethynyl estradiol or another estrogen component to be administered vary independently of each other over the female menstrual cycle
- 25 33 Use of a compound as defined in claim 1, however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide excluded from claim 1, for the manufacture of a medicament for selectively activating progesterone receptor isoform A transcription with respect to progesterone receptor isoform B transcription
- 30

- 34 The use according to claim 33, wherein the compound as defined in claim 1 is
(+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-
trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide or a pharmaceutically acceptable
derivative or analogue thereof
- 5
- 35 Use of a compound as defined in claim 1, however including the compound 5-[3-
{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-
propionylamino}-phthalide excluded from claim 1, for the manufacture of a
medicament for selectively enhancing progesterone receptor isoform A mediated
effects with respect to progesterone receptor isoform B mediated effects
- 10
- 36 The use according to claim 35, wherein the compound as defined in claim 1 is
(+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-
trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide or a pharmaceutically acceptable
derivative or analogue thereof
- 15

FIG 1

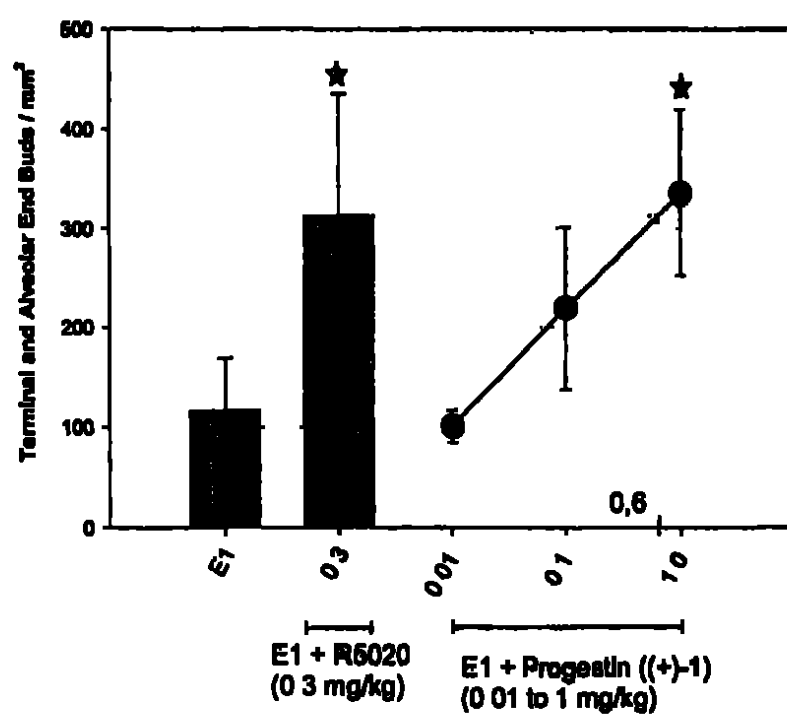


FIG 2

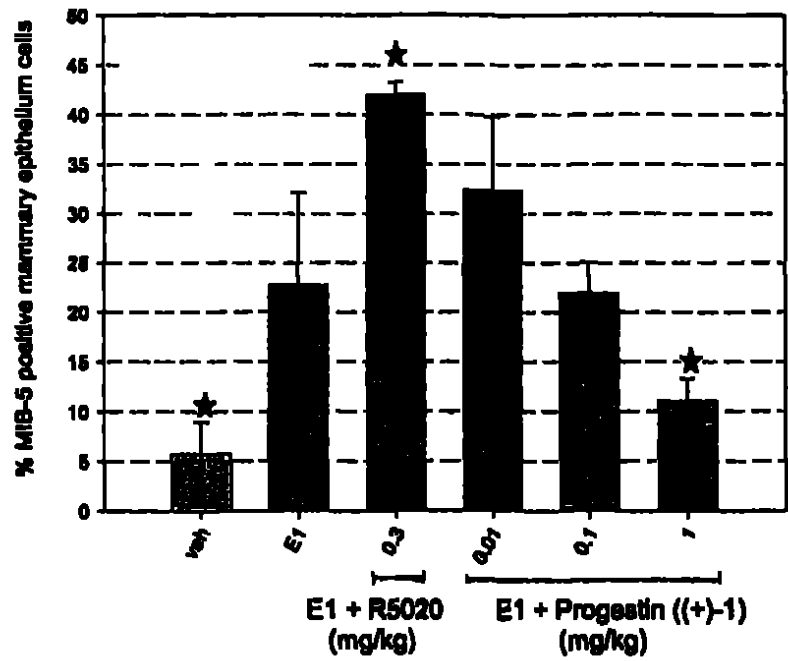


FIG 3

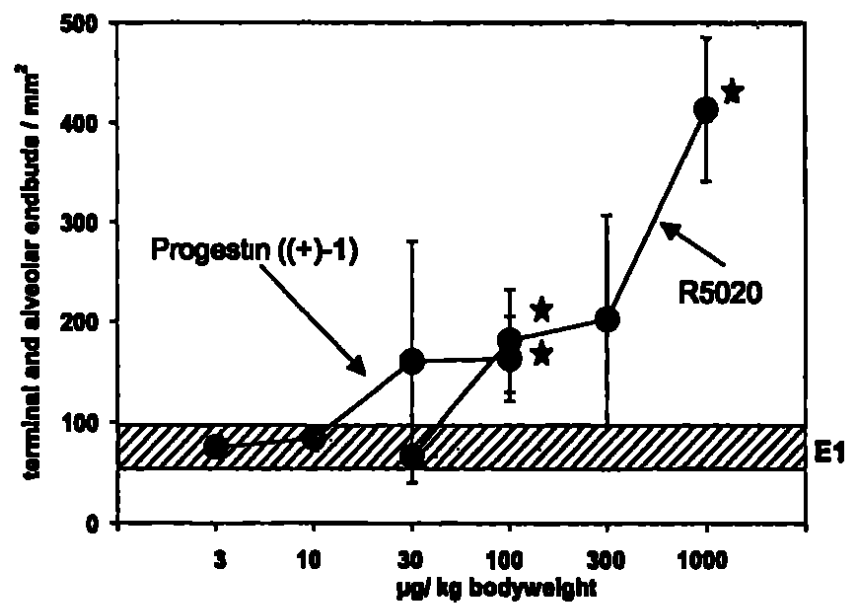
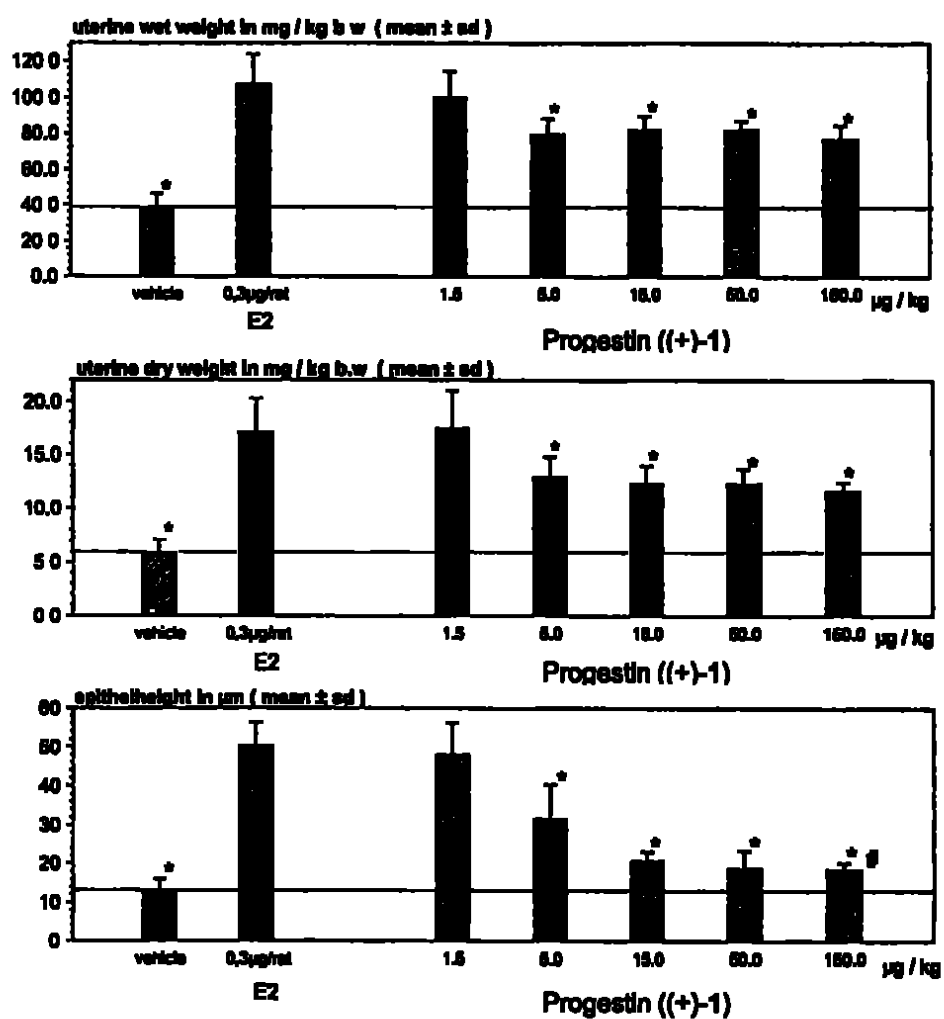


FIG 4



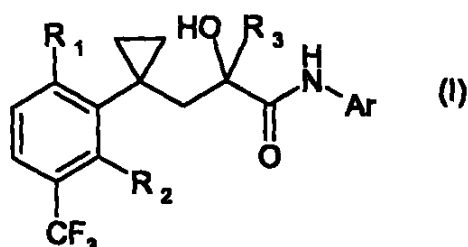
**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
18 Septiembre 2003 (18 09 2003)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 03/075915 A1
-
- | | | |
|------|---|---|
| (51) | Clasificación Internacional de Patentes | A61K 31/365, 31/435, C07D
265/02, 307/88 |
| (21) | Numero de Solicitud Internacional | PCT/EP03/02441 |
| (22) | Fecha de Presentación Internacional | 10 Marzo 2003 (10 03 2003) |
| (25) | Idioma de Presentación | Inglés |
| (26) | Idioma de Publicación | Inglés |
| (30) | Datos relacionados con la Prioridad | |
| | 02005530 7 | 11 Marzo 2002 (11 03 2002) EP |
| | 60/363,044 | 11 Marzo 2002 (11 03 2002) US |
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US) SCHERING AG
(DE/DE), Mullerstrasse 178, 13353 Berlín (DE)
- (72) Inventores , e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para US) SCHMEES, Norbert (DE/DE),
Alt-Wittenau 38G, 13437 Berlín (DE), LEHMANN, Manfred (DE/DE),
Lutherstrasse, 13, 12305 Berlin (DE), FUHRMANN, Ulrike (DE/DE),
Charlottengurger Ufer 4, 10587 Berlín (DE), JUN, Peter (DE/DE),
Markgrafenstrasse, 61, 13465 Berlín (DE), HEGELE-HARTUNG, Christa
(DE/DE), Woellenbeck 101, 45470 Muhlheim/Ruhr (DE), KLOTZBÜCHER,
Michael (DE/DE), Plantagensatrasse 8, Berlín 13347 (DE)
- (74) Apoderado DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN, Trifstrasse 13,
80538 München (DE)
- (81) Estados Designados (nacional) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados Designados (regional) ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- Declaración bajo la Regla 4 17**
- en cuanto a la identidad del inventor (Regla 4 17(i)) para todas las designaciones
- Publicada**
- con reporte de búsqueda internacional
 - antes de expirar el tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el evento de recibo de modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT

(54) Título 5-{2-HIDROXI-3-1-(3-TRIFLUOROMETILFENIL)-CICLOPROPIL-PROPIONILAMINO}-FTALIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS CON ACTIVIDAD MODULADORA DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA PARA SER EMPLEADOS EN LA CONTRACEPCIÓN Y EN UNA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

(57) Extracto La presente invención se relaciona con progestinas no esteroides de la fórmula general (I)

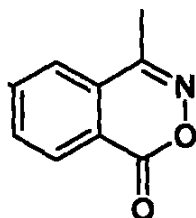


donde

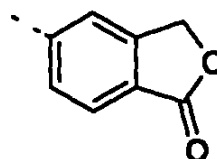
R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, -H o -F,

R_3 es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es



(a)



(b),

o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico. Estas progestinas son adecuadas para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en diferentes tejidos de interés, en particular en tejidos de útero *versus* tejido de mama. Por ello, las progestinas de la presente invención, optativamente en combinación con estrógenos, se pueden utilizar en la contracepción (en particular en los anticonceptivos orales libres de estrógenos), en una terapia de reemplazo hormonal y en el tratamiento de trastornos ginecológicos. La presente invención se relaciona además con métodos para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en diferentes tejidos u órganos de interés.

PCT/EP 03/02441

87

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K31/365 A61K31/535 C07D265/02 C07D307/88		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search term used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 54159 A (SCHERING AG (DE)) 3 December 1998 (1998-12-03) cited in the application page 9 -page 14 page 39, example 20, table 7 page 41, example 40 page 58-60, claim 1	1-35
A	WO 02 10143 A (SCHERING AG) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application page 1, line 5 page 91-93, claim 1 page 72, examples 21-23, table 5	1-35
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
Special categories of cited documents A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E earlier document but published on or after the international filing date *L document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) *O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 June 2003		07/07/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2 NL - 8280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 001 epo nl, Fax (+31-70) 340-2010		Authorized officer Cortés, J

International Application No. PCT/EP 03 02441

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows

1 Claims 1, 3, 5-8, 10-11, 13-18, 20-25, 27-32, 34 (part)

claims 1, 3, 5-8, 10-11, 13-18, 20-25, 27-32, 34 insofar they refer to compounds wherein R3 is CH3

2 Claims 1-35

claims 1-35 insofar they refer to compounds wherein R3 is CF3

International Application No. PCT/EP 03 02441

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I 1

Although claims 25-32 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds

Continuation of Box I 1

Rule 39 1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

5-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-propionilamino]-
ftalida y compuestos relacionados con actividad moduladora del receptor
de progesterona para ser empleados en la contracepción y en una terapia
de reemplazo hormonal

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con progestinas no esteroides de la formula general (I), así como con los usos de dichos compuestos para modular selectivamente los efectos mediados por receptores de progesterona en diferentes tejidos de interés, es decir, se relaciona con progestinas que presentan un perfil de actividad disociado con relación a diferentes tejidos de interes, preferentemente un perfil disociado entre utero/mama. La presente invención se relaciona además con los usos de dichos compuestos, así como con métodos para mejorar selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en los tejidos de utero con respecto a los efectos mediados por el receptor de progesterona en tejido de mama. Debido a la actividad disociada única y al perfil de selectividad de las progestinas acordes con la presente invención, la invención se relaciona particularmente con el uso de dichos compuestos para el control de la fertilidad, en particular para la contracepción oral, la terapia de reemplazo hormonal y el tratamiento de trastornos ginecologicos. Las progestinas acordes con la presente invención son especialmente adecuadas para su uso en los anticonceptivos orales libres de estrogenos.

Antecedentes de la invención

La progesterona es una hormona exclusiva de la reproducción y cumple un papel decisivo en los tejidos reproductores femeninos. Los principales organos afectados son utero, ovario, mama y el eje hipotálamo-hipofisario. Además del uso primario como control de

embarazo para mujeres (por ejemplo, contracepción oral (OC)), las progestinas, combinadas optativamente con estrógenos, se utilizan ampliamente en la terapia de reemplazo hormonal (HRT). Las progestinas también se usan para el tratamiento de diversos trastornos ginecológicos, por ejemplo, dismenorrea, endometriosis y hemorragia uterina disfuncional causada por una deficiencia o desequilibrio hormonal. Debido a algunos efectos de las progestinas, que pueden ser inconvenientes en algunas aplicaciones, o reactividades cruzadas con receptores distintos del receptor de progesterona, el desarrollo de nuevas generaciones de progestinas para mejorar su perfil de actividad ha constituido desde siempre un gran desafío. Además, la exploración de aplicaciones terapéuticas, tal como oncología, demanda progestinas con nuevos perfiles de actividad.

Recientemente se describieron progestinas no esteroides con una afinidad muy fuerte por el receptor de progesterona, pero con una actividad androgénica adicional en la publicación WO 98/54159. Estas progestinas no sólo son adecuadas para el control de la fertilidad en mujeres (FC) y en las HRT en mujeres (optativamente en combinación con estrógenos), sino que también se pueden usar para el FC en hombres, las HRT en hombres y para el tratamiento de síndromes androgénicos.

En la publicación WO 00/32584 se describen glucocorticoides no esteroides específicos que presentan una clara disociación entre la actividad anti-inflamatoria y los efectos metabólicos, en tanto su potencial progestagénico es menos pronunciado aunque su afinidad por el receptor de progesterona es alta.

Finalmente, en la publicación DE 100 38 639 3 se describen glucocorticoides que presentan una fuerte afinidad por receptores de glucocorticoides y que por lo tanto tienen actividad anti-inflamatoria así como actividades anti-alérgicas, inmunosupresoras y anti-proliferativas adicionales para el tratamiento de enfermedades incluyendo artritis,

alergias, etc

Sin embargo, particularmente en el área del FC y la HRT en mujeres existe una gran necesidad de progestinas con una baja afinidad por otros receptores de hormonas, pero que en su lugar exhiban una fuerte disociación entre los diferentes tejidos u órganos blanco de PR, tal como en la mama y en los conductos reproductores

En particular, resulta deseable la provision de una progestina disociada con potencial antiproliferativo en tejido de mama y, al mismo tiempo, con efectos benéficos en el endometrio, ya que existen numerosos estudios epidemiológicos acerca de la relacion entre la incidencia de cancer de mama y el uso de anticonceptivos orales combinados (COC) o las HRT, en especial con respecto a períodos de uso prolongados (véase, por ejemplo, K E Malone y otros, Epidemiologic Reviews 1993, 15, 80-97 y Standford y otros, Epidemiologic Reviews 1993, 15, 98-107) Aunque los riesgos son contradictorios y controversiales, existe evidencia de que muchos años de ingesta bajo determinadas circunstancias puede aumentar la actividad mitótica en las celulas epiteliales de mama normales Por ello, resulta deseable un perfil de actividad disociado de progestinas con respecto a la provision de efectos benéficos, por ejemplo, antiproliferativos, en la mama, pero con los efectos progestagénicos clásicos en ovario y/o útero

Recientemente se describieron ensayos para examinar ligandos de receptores de progesterona con especificidad de tejidos, por ejemplo, en WO 02/054064 Un enfoque para buscar y examinar ligandos de receptores de progesterona (PR) con un perfil de actividad disociado se baso en el hecho que los PR se expresan como dos isoformas diferentes (PR-A y PR-B) que podrían ser activadas de forma independiente entre si por compuestos que presentan selectividad para cualquiera de PR-A o PR-B

Ambas isoformas de PR se expresan en todos los órganos blanco

de la progesterona evaluados hasta el momento (por ejemplo, mama, utero) Sin embargo, existe fuerte evidencia que ambas isoformas PR-A y PR-B funcionan de una manera específica de tejidos en la mediación de las respuestas a la progesterona. En ratones noqueados específicamente para las isoformas se observan diferentes funciones de los PR-A y PR-B en el mismo órgano blanco. Sobre la base de estos estudios, la isoforma PR-B parece ser el receptor más responsable de la proliferación y diferenciación en glándula mamaria, en tanto la acción antiproliferativa de las progestinas sobre el epitelio uterino y sobre la ovulación muy probablemente sean mediadas por la PR-A (B. Mulac-Jericevic, Science 2000, 289, 1751-1754, Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, junio de 2000).

Por consiguiente, la invención que se describe en WO 02/054064 se basó en la nueva teoría que los ligandos con especificidad por isoformas con actividad PR permiten una modulación selectiva para tejidos de la actividad de progestinas en la terapia hormonal y la contracepción. Sin embargo, aunque en WO 02/054064 se provee una herramienta para identificar ligandos de PR potencialmente específicos de las isoformas del PR y/o de tejidos, la presente invención provee progestinas no esteroideas específicas que presentan una pronunciada selectividad por las isoformas del PR así como un inesperado efecto disociado sobre los PR de los diferentes órganos blanco, en particular un perfil de actividad disociado en útero/mama.

Objetivos de la invención

Como se describió previamente, un objeto de la presente invención consiste en proveer nuevas progestinas para su uso en FC, HRT y el tratamiento de trastornos ginecológicos. Otro objeto consiste en proveer nuevas progestinas que son adecuadas para su uso como anticonceptivos orales libres de estrógenos. En particular, se desea proveer nuevas

progestinas con efectos beneficios sobre los PR de determinados órganos blanco, tal como el útero, y que no aumenten los efectos no deseados sobre los PR de otros órganos blanco, tal como proliferación/diferenciación del epitelio mamario. Por lo tanto se desea proveer nuevas progestinas que exhiban un perfil de actividad disociado con relación a los diferentes tejidos u órganos de interés, preferentemente progestinas específicas de útero/mama.

Un objeto adicional de la presente invención consiste en proveer un método para modular selectivamente los efectos mediados por progesterona en un primer tejido seleccionado, preferentemente tejidos de útero, con respecto a un segundo tejido seleccionado, preferentemente tejido de mama. Resulta de particular interés proveer un método para mejorar selectivamente los efectos antiproliferativos en el útero al mismo tiempo que previene los efectos no deseados, tal como proliferación y diferenciación, en tejido de mama.

Otro objeto de la presente invención consiste en proveer progestinas selectivas de las isoformas del PR (preferentemente selectivas para PR-A *versus* PR-B). También se proveen métodos para modular selectivamente los efectos mediados por las isoformas del PR, preferentemente PR-A, así como para activar selectivamente la transcripción de las isoformas PR, preferentemente PR-A.

Todos estos objetos se pueden lograr inesperadamente con la provisión de progestinas de la fórmula general (I), con los usos de dichas progestinas así como con los métodos para modular los efectos mediados por progesterona acordes con la presente invención como se describirá más adelante con mayor detalle.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula general (I) identificado más adelante. El compuesto

preferido acorde con la presente invención es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida

En un segundo aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I), ya sea solo (por ejemplo, en un anticonceptivo oral libre de estrógenos) o combinado optativamente con 17 β -etnil estradiol u otro estrógeno como componente adicional

En un tercer aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula general (I) para su uso en terapias

En un cuarto aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) para su uso en terapias

En un quinto aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula general (I) o de una composición farmacéutica que comprenda dicho compuesto en la elaboración de un medicamento para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido seleccionado, preferentemente tejidos de útero, con respecto a un segundo tejido seleccionado, preferentemente tejido de mama, en particular para su uso en el control de la fertilidad, en la terapia de reemplazo hormonal o en el tratamiento de trastornos ginecológicos

En un sexto aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula general (I) como un anticonceptivo, preferentemente un anticonceptivo oral libre de estrógenos, tal como, por ejemplo, la "minipildora de progesterona" (POP)

En un séptimo aspecto, la presente invención provee un método para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido seleccionado, preferentemente tejidos de útero, con respecto a un segundo tejido seleccionado, preferentemente

tejido de mama, en particular para su uso en el control de la fertilidad, la terapia de reemplazo hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos, donde dicho método comprende el paso de administrar un compuesto de la fórmula general (I) a un individuo

Aún más, en un octavo aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula general (I) en la elaboración de un medicamento para activar selectivamente la transcripción de la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a la transcripción de la isoforma B del receptor de progesterona, así como para mejorar selectivamente los efectos mediados por la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a los efectos mediados por la isoforma B del receptor de progesterona

En un noveno aspecto, la presente invención provee un método para activar selectivamente la transcripción de la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a la transcripción de la isoforma B del receptor de progesterona, así como para mejorar selectivamente los efectos mediados por la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a los efectos mediados por la isoforma B del receptor de progesterona

Descripción breve de las figuras

En la figura 1 se muestran las diferencias en la estimulación de la formación de botones terminales y alveolares por el compuesto ((+)-1) en comparación con la progestina estándar, promegestona (R5020), después de una aplicación subcutánea en ratas hembra ovariectomizadas inmaduras (dosis equieficaz de ((+)-1) con respecto a 0,3 mg/kg R5020)

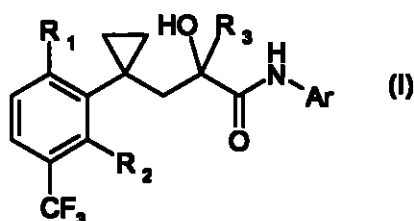
En la figura 2 se muestra la estimulación de la proliferación del epitelio mamario de ratas hembra ovariectomizadas inmaduras por el compuesto ((+)-1) en comparación con la progestina estándar R5020 por medio de coloración con MIB-5

La figura 3 se relaciona con la estimulación de la formación de botones terminales y alveolares por la R5020 (la progestina estandar) y el compuesto ((+)-1) después de una aplicación subcutánea en ratas hembra ovariectomizadas inmaduras (valor umbral)

En la figura 4 se muestra la actividad antiestrogenica del compuesto ((+)-1) sobre el crecimiento uterino en ratas (peso humedo del utero y peso seco del utero, altura del epitelio) en comparación con el grupo de referencia tratado con estradiol

Descripción detallada de la invención

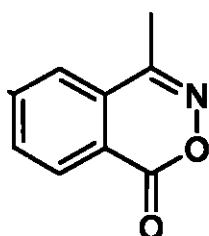
En un primer aspecto, la presente invención provee compuestos no esteroides progestagénicos de la fórmula general(I)



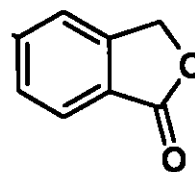
donde R_1 y R_2 son, independientemente entre si, $-H$ o $-F$,

R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$ y

Ar es



(a)



(b),

o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, con la condición que el compuesto no sea 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida

A los efectos de la presente invención, un “derivado o análogo aceptable para uso farmacéutico” del compuesto de la fórmula general(I) descrito previamente es un compuesto cuya estructura deriva de y/o es esencialmente similar a la estructura de la fórmula general (I) que se

mostró antes y cuya actividad biológica (*in vitro* y/o *in vivo*) también es esencialmente similar a la que se obtiene con un compuesto de la fórmula general (I) en términos cualitativos y/o cuantitativos

Como los compuestos de la fórmula general (I) exhiben un centro estereogénico, pueden existir en dos formas estereoisoméricas (enantioméricas) diferentes. Por consiguiente, los compuestos acordes con la presente invención se pueden proveer como racematos, es decir, mezclas de enantiómeros (identificados, por ejemplo, con $(\pm)$). Sin embargo, los compuestos de la presente invención también se pueden proveer como enantiómeros separados (+) o (-), es decir dextrorrotatorios o levorrotatorios, por ejemplo, mediante síntesis enantioselectiva o por aplicación de métodos de separación estándar como se describe, por ejemplo, más adelante en el ejemplo 1a). Se debe tener en cuenta que al describir los enantiómeros (+) o (-), también se describen las configuraciones absolutas inherentes de estos enantiómeros.

Los métodos de separación estándar son conocidos por los especialistas en el tema. Por ejemplo, los racematos se pueden separar por cromatografía sobre un vehículo ópticamente activo (por ejemplo, CHIRALPAK ADTM) en los isómeros puros. Aun más, también es posible hacer reaccionar el grupo hidroxilo libre de los compuestos (racémicos) de la fórmula (I) con un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido α -hidroxifenilacético, ácido alcanforsulfónico o ácido tartárico), obteniéndose como resultado ésteres diastereoméricos, que se pueden separar mediante cristalización fraccionada o por cromatografía y subsiguiente saponificación para formar los enantiómeros ópticamente puros.

Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de la fórmula general (I), descrita previamente, en la forma del enantiómero (+).

Los ejemplos de compuestos de la fórmula general (I) son

(+) y (-)-5-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida (((±)-1), ((+)-1) y ((-)-1)), racémico,

(+) y (-)-6-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona (((±)-2), ((+)-2) y ((-)-2)), racémica,

(+) y (-)-6-{2-hidroxí-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona (((±)-3), ((+)-3) y ((-)-3)), racémica,

(+) y (-)-5-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida (((±)-4), ((+)-4) y ((-)-4)), racémico,

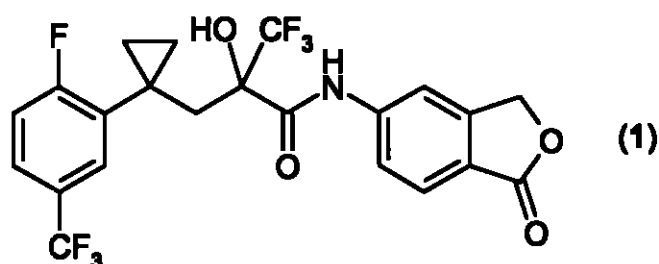
(+) y (-)-6-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona (((±)-5), ((+)-5) y ((-)-5)), racémica, y

(+) y (-)-6-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona (((±)-6), ((+)-6) y ((-)-6)), racémica

Los compuestos particularmente preferidos acordes con la presente invención son

((±)-1), ((+)-1), ((-)-1),
 ((±)-2), ((+)-2), ((-)-2),
 ((±)-3), ((+)-3), ((-)-3),
 ((±)-4), ((+)-4) y ((-)-4))

El compuesto mas preferido de la presente invención es 5-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida, de aquí en adelante denominado compuesto (1)



Como se mencionó anteriormente, se prefiere particularmente el enantiómero (+) de 5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida y se denomina ((+)-1). La ruta de síntesis para obtener (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((+)-1), así como los datos físicos de este compuesto, se describen en el ejemplo 1. Los resultados experimentales obtenidos para este compuesto en las pruebas *in vivo* así como *in vitro* se describen en los ejemplos 2, 3, 4 y 5.

A partir de estos ejemplos resulta evidente que la progestina preferida ((+)-1) acorde con la presente invención presenta perfiles ideales *in vitro* e *in vivo*. Con respecto al perfil *in vitro* del compuesto ((+)-1), se demuestra más adelante en el ejemplo 5 que dicho compuesto ((+)-1) es un agonista de PR-A selectivo y que presenta una gran especificidad por PR-A *versus* PR-B (los detalles referidos a la especificidad de las isoformas del PR de los compuestos acordes con la presente invención se ofrecen con miras al octavo y noveno aspectos de la invención que se describirán más adelante). Como se demostrara, el compuesto ((+)-1) activa selectivamente la transcripción de PR-A y por consiguiente mejora selectivamente los efectos mediados por PR-A.

Con respecto al perfil de actividad *in vivo* del compuesto ((+)-1), se describe como altamente dissociado. Específicamente, el compuesto ((+)-1) exhibe una actividad muy alta a nivel del útero en el mantenimiento del embarazo y una actividad considerablemente menor en las glándulas mamarias, es decir, ((+)-1) no activa la proliferación y diferenciación de las glándulas mamarias (ver el ejemplo 3 para ratas),

especialmente en el rango de dosis que permite mantener el embarazo

El compuesto ((+)-1) es una de las progestinas más potentes *in vivo* que han sido identificadas hasta el momento. En la prueba de inhibición de la ovulación (véase el ejemplo 2), el compuesto ((+)-1) es al menos tan potente como la progestina estándar utilizada en esta prueba, R5020 (promegestona). En la prueba de mantenimiento del embarazo en ratas (véase el ejemplo 3), el compuesto ((+)-1) es aproximadamente 10 veces más potente que el levonorgestrel (LNG). Aun más, en la prueba de Clauberg (transformación del endometrio en conejo, véase el ejemplo 4), se registró una potencia progestagénica idéntica para ((+)-1) después de una aplicación subcutánea y oral. Esto demuestra que ((+)-1) es muy activa cuando se administra por vía oral.

Aun más, el compuesto ((+)-1) no presenta actividad androgénica ni anti-androgénica *in vivo* aunque presenta una afinidad de unión moderada para el receptor de androgenos (AR). La ausencia de actividad androgénica así como anti-androgénica *in vivo* se confirmó mediante pruebas llevadas a cabo con ratas orquidectomizadas (cambio en el peso de la próstata y de la vesícula seminal). En una prueba de mantenimiento del embarazo llevada a cabo con ratas, aún a una dosis que es 100 veces mayor que la dosis necesaria para mantener el embarazo, no se observó actividad androgénica del compuesto ((+)-1). Además, si bien se encontró que el compuesto ((+)-1) tenía una afinidad muy alta por el receptor de glucocorticoides (GR), no parece presentar ninguna actividad glucocorticoide o anti-glucocorticoide *in vivo*, lo cual se concluyó a partir de experimentos referidos a los cambios en el peso del timo. Finalmente, dado que el compuesto ((+)-1) se une al receptor de mineralocorticoides (MR) y receptores de α estrógenos ($ER\alpha$) con una afinidad despreciable *in vitro*, no cabe esperar ningún efecto hormonal de MR o $ER\alpha$ a partir de la interacción con estos receptores.

Con referencia a los efectos y la actividad descritos previamente, el

compuesto ((+)-1) se debe considerar como un ejemplo de todos los demás compuestos de la fórmula general (I) acordes con la presente invención

Debido a los efectos ventajosos demostrados previamente de las nuevas progestinas acordes con la presente invención, en particular (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida, es decir, el compuesto ((+)-1), estas progestinas son especialmente adecuadas para su uso en anticonceptivos, en particular en anticonceptivos orales libres de estrógenos, tal como, por ejemplo, la minipildora de progestina (POP)

En un segundo aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende una progestina de la fórmula general (I), definida previamente, con la condición que el compuesto no sea 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida. Las composiciones farmacéuticas preferidas son aquellas que comprenden los compuestos preferidos mencionados anteriormente. Una composición farmacéutica más preferida acorde con la presente invención comprende 5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida (1), más preferentemente (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida ((+)-1)

Segun la aplicación deseada referida, por ejemplo la afección a tratar/afectar o el modo de aplicación, la composición farmacéutica acorde con esta invención puede comprender, cuando no se usa como un anticonceptivo oral libre de estrógenos (que es uno de los usos preferidos de las progestinas acordes con la presente invención), además de un compuesto de la fórmula general (I), preferentemente el compuesto ((+)-1), un componente estrogénico. Por ejemplo, en el caso de la composición farmacéutica se considera su uso como anticonceptivo (oral)

(cuyo uso será explicado mas adelante con mayor detalle), siendo los estrógenos adecuados aquellos que habitualmente se utilizan en los anticonceptivos combinados (orales) Aunque se puede emplear cualquier estrogeno natural (en particular estriol o estradiol) o estrogeno sintético, esteroide o no esteroide, el estrogeno preferido en este sentido, en particular para una administración por via oral, es 17 β -etinil estradiol, así como esteres, éteres y otros derivados de 17 β -etinil estradiol

Aun mas, se puede emplear estratrien-3-amidosulfonato (WO 96/05216 y WO 96/05217), derivado de estradiol o etinil estradiol, en combinación con los compuestos de la fórmula general (I), preferentemente el compuesto ((+)-1) También son adecuados en este caso los esteroides 14 α ,15 α -metileno derivados de estrano, en particular 14 α ,15 α -metilen-17 α -estradiol así como los correspondientes derivados 3-amidosulfonatos

Para la aplicación en las terapias de reemplazo hormonal (cuyo uso sera explicado con mayor detalle más adelante), el estrógeno que será combinado optativamente con una progestina de la fórmula general (I) acorde con la presente invencion, preferentemente el compuesto ((+)-1), es preferentemente estradiol, estradiol valerato u otros esteres de estradiol, así como estrógenos conjugados (natural, por ejemplo, de equinos)

En una composición farmacéutica acorde con la presente invención, la cantidad de compuesto definido por la fórmula general (I) anterior, preferentemente el compuesto ((+)-1), y optativamente un componente estrogénico adicional, preferentemente 17 β -etinil estradiol, presente debe ser una cantidad eficaz (para uso farmaceutico) La cantidad que se administrará (es decir, una "cantidad efectiva (para uso farmacéutico)") varía dentro de un rango amplio y depende de la afeccion a tratar o cualquier otro uso deseado y el modo de administración Abarca cualquier cantidad que sea eficaz para el tratamiento o uso pretendido La determinación de la "cantidad eficaz para uso farmacéutico" es un tema

conocido para el especialista en el arte

Más precisamente, en una composición farmacéutica acorde con la presente invención destinada a cualquiera de los usos considerados (es decir, para una contracepción oral (anticonceptivos orales combinados, así como anticonceptivos orales libres de estrógenos, tal como, por ejemplo, la "minipíldora de progestina"), una HRT y el tratamiento de trastornos ginecológicos así como otras enfermedades), se considera apropiada una dosis diaria de un compuesto de la fórmula general (I), preferentemente el compuesto ((+)-1), que será administrada a un individuo, en el rango que comprende entre 0,01 y 2 mg Sin embargo, las dosis que son especialmente adecuadas para las aplicaciones específicas son

En el caso que la progestina acorde con la presente invención, preferentemente el compuesto ((+)-1), se utilizará en una composición farmacéutica como un anticonceptivo oral combinado, junto con un componente estrogénico definido previamente, la dosis diaria adecuada que se puede administrar a un individuo comprende entre 10 μ g y 100 mg Una dosis diaria preferida que se puede administrar a un individuo en este sentido comprende entre 10 μ g y 1 mg

En el caso que la progestina acorde con la presente invención, preferentemente el compuesto ((+)-1), se usará en una composición farmacéutica como un anticonceptivo oral libre de estrógenos, tal como una "minipíldora de progestina" (POP) sin ningún componente estrogénico adicional, la dosis diaria adecuada que se puede administrar a un individuo comprende entre 10 μ g y 1 mg, preferentemente 30 μ g y 300 μ g o 10 μ g y 100 μ g, siendo aplicable también un rango tan bajo como entre 1 μ g y 10 μ g

En el caso que la progestina acorde con la presente invención, preferentemente el compuesto ((+)-1), se usará en una composición farmacéutica para una HRT, la dosis diaria adecuada que será

administrada a un individuo comprende entre 10 μg y 10 mg, preferentemente 10 μg y 1 mg (correspondiente a 1/100 de la dosis equieiciente de medroxiprogesterona acetato (MPA)), más preferentemente entre 10 μg y 100 μg

Cuando la progestina de la presente invención, preferentemente el compuesto ((+)-1), se usara en una composición farmaceutica para aplicaciones distintas de contracepcion o una HRT, es decir, en el tratamiento de trastornos ginecologicos, tal como el síndrome premenstrual (que se manifiesta por cefaleas, signos de depresión, retencion de líquidos, etc), dismenorrea, endometriosis, mioma o hemorragia uterina disfuncional, la cantidad a administrar se encuentra generalmente en el mismo rango que para la aplicación en las COC, POP y HRT como se describió previamente, pero también puede diferir de estos valores, segun el efecto que se desea lograr

Cuando la progestina acorde con la invención, preferentemente el compuesto ((+)-1), se combina en una composición farmacéutica como se definio previamente con un componente estrogénico, preferentemente 17 α -etnil estradiol, la dosis diaria del componente estrogenico que se administrará a un individuo es tal que comprende (o es equieiciente) entre 0,01 y 0,05 mg, preferentemente entre 0,015 y 0,03 mg de 17 α -etnil estradiol

Cuando las progestinas acordes con la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), se administran en combinación con un componente estrogenico, preferentemente 17 α -etnil estradiol, para su uso como un anticonceptivo, preferentemente como un anticonceptivo oral combinado (COC), o en una HRT, la progestina y el estrógeno se pueden administrar de forma simultánea, por ejemplo en una tableta, pero también se pueden administrar por separado de acuerdo con un regimen determinado y aún por rutas diferentes, por ejemplo por vía oral y parenteral Para su uso como anticonceptivo (tal como en anticonceptivos

orales libres de estrógenos) así como en una HRT, la dosis diaria de la progestina acorde con la presente invención definida previamente, preferentemente el compuesto ((+)-1), y optativamente (en el caso de los anticonceptivos orales combinados) el componente estrogénico definido previamente, puede ser el mismo durante todo el ciclo menstrual femenino o bien pueden variar, independientemente entre sí, durante todo el ciclo menstrual femenino, tal como en las conocidas preparaciones de dos o múltiples etapas, donde las concentraciones tanto de progestina como de estrógeno incrementa en dos o varias etapas durante todo el ciclo menstrual. Aún más, en una aplicación secuencial, se contempla que en un primer período del ciclo el componente estrogénico se administra solo y en un segundo período del ciclo se añade la progestina. Aun más, como es el caso de los anticonceptivos orales convencionales, la administración de las progestinas de la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), y optativamente un componente estrogénico adicional definido previamente, puede ser interrumpido durante x días después de un periodo de ingesta de $y = 28 - x$ días para un ciclo de 28 días, donde x puede ser, por ejemplo, 7, 6, 5, 4 o menos y así sucesivamente y puede ser, por ejemplo, 21, 22, 23, 24 o más. En el caso de los anticonceptivos orales libres de estrógenos, tal como, por ejemplo, las POP, no se interrumpe la administración diaria de la progestina acorde con la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1).

La elaboración de las composiciones farmacéuticas acordes con la invención se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos en el arte y se explicará con mayor detalle más adelante. Se pueden utilizar los adyuvantes comúnmente conocidos y usados, así como otros vehículos, diluyentes, saborizantes, etc. adecuados, dependiendo del modo de administración pretendido, así como de las características particulares del compuesto activo a usar, tal como solubilidad, biodisponibilidad, etc. Los

vehículos y adyuvantes adecuados pueden ser los que se recomiendan para farmacia, cosmética y campos relacionados en Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, Vol 4, (1953), págs 1-39, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 52 (1963), página 918 y siguientes, H v Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete", Pharm Ind 2, 1961, página 72 y siguientes, Dr H P Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf en Württemberg, 1971

Como se indicó previamente, el modo de aplicación preferido de las progestinas de la fórmula general (I), preferentemente el compuesto ((+)-1), o de composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto, ya sea sin (tal como en los anticonceptivos orales libres de estrógenos) o junto con un componente estrogénico adicional, tal como 17 α -etil estradiol, es la aplicación oral, por ejemplo, en la forma de tabletas, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, granulos, soluciones, emulsiones o suspensiones. Para la preparación de las composiciones farmacéuticas para una administración por vía oral, los compuestos adecuados de la presente invención definidos previamente se pueden mezclar con adyuvantes y vehículos comúnmente conocidos y usados tal como por ejemplo, goma arábiga, talco, almidón, azúcares (tal como, por ejemplo, manitosa, metil celulosa, lactosa), gelatina, agentes tensioactivos, estearato de magnesio, excipientes acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes de entrecruzamiento, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, agentes conservadores, agentes saborizantes (por ejemplo, aceites etéreos) o agentes para mejorar la solubilidad (por ejemplo, benzoato de bencilo o alcohol bencílico). En la composición farmacéutica, los ingredientes activos también se pueden dispersar en una micropartícula, por ejemplo una composición nanoparticulada.

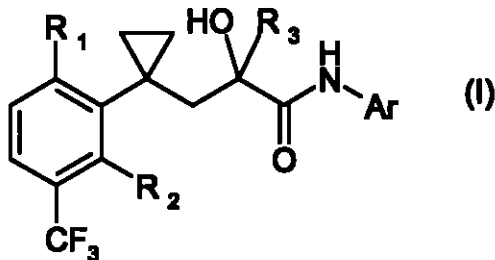
Sin embargo, también se contemplan otros modos de aplicación, tal como una administración parenteral, por ejemplo, intraperitoneal,

intramuscular (tal como por inyección de soluciones acuosas, oleosas u otras, por ejemplo mediante una inyección depot donde las hormonas son liberadas lentamente hacia la sangre desde el depot y llevadas desde allí a los órganos buscados, por ejemplo hipotálamo, glándula hipofisaria y útero), una aplicación subcutánea o transdérmica. Para una administración parenteral, los agentes activos se pueden disolver o suspender en un diluyente fisiológicamente aceptable, tal como, por ejemplo, aceites con o sin solubilizadores, agentes tensioactivos, dispersantes o emulsionantes. Los aceites usados pueden ser por ejemplo y sin limitaciones, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de soja, aceite de castor y aceite de sésamo. La aplicación transdérmica se puede efectuar utilizando parches adecuados, conocidos en general en el arte, diseñados específicamente para la distribución transdérmica de agentes activos, optativamente en presencia de mejoradores específicos de la permeabilidad. Aún más, también se pueden usar emulsiones, ungüentos, cremas o geles para la distribución transdérmica.

Otro modo de aplicación consiste en la implantación de un implante depot que comprende un material vehículo inerte, tal como polímeros biológicamente degradables o siliconas sintéticas, tal como por ejemplo goma siliconada. Dichos implantes están diseñados para liberar el agente activo de una manera controlada sobre un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, entre 3 y 5 años). Otro modo de administración adecuado es mediante dispositivos intravaginales (por ejemplo anillos vaginales) o dispositivos intrauterinos (DIU) que contienen reservorios para la liberación controlada de agentes activos, tal como las progestinas de la presente invención y/o estrógenos, sobre periodos de tiempo prolongados. Dichos DIU (como, por ejemplo, MIRENATM) se introducen en la cavidad uterina donde liberan de forma continua cantidades definidas de hormona durante un máximo de 5 años (o hasta

que se extrae el sistema) La cantidad de progestina y/o de estrógeno liberado diariamente corresponde a la dosis diaria definida previamente

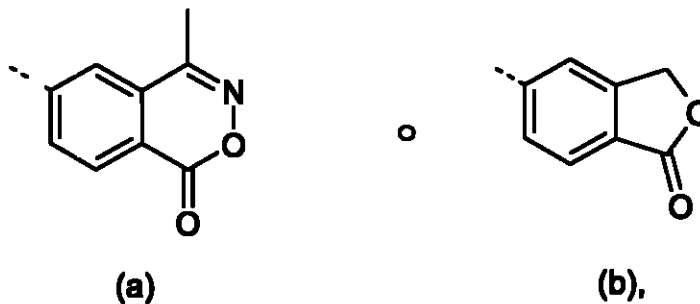
En un tercer aspecto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula general (I)



donde R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, $-H$ o $-F$,

R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$, y

Ar es



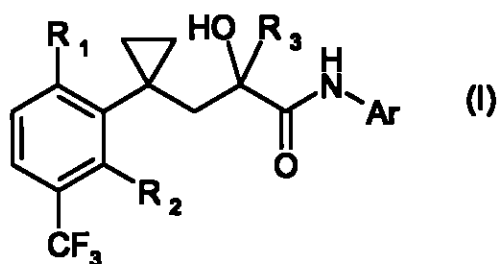
o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, con la condición que el compuesto no sea 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida, para su uso en una terapia

La presente invención provee además, en un cuarto aspecto, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la formula general (I), definida previamente, con la condición que el compuesto no sea 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida, para su uso en una terapia

Los compuestos y las composiciones preferidas para su uso en una terapia acorde con el tercer y cuarto aspectos de la presente invención son idénticos a los compuestos y las composiciones preferidos que ya se describieron previamente con relación al primer y segundo aspectos de la invención Preferentemente, los compuestos y las composiciones acordes

con la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1) o una composición farmacéutica que comprende el compuesto ((+)-1), se usarán en el control de la fertilidad, por ejemplo como anticonceptivos orales (combinados) (COC), anticonceptivos orales libres de estrógenos, tal como, por ej., las "minipíldoras de progestina" (POP), los parches anticonceptivos, inyecciones, implantes o dispositivos intrauterinos (DIU), o en terapias de reemplazo hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos, tal como dismenorrea, endometriosis, mioma, síndrome premenstrual, hemorragia uterina disfuncional etc., optativamente en combinación con estrógenos, en particular 17α -etil estradiol. Más adelante se ofrecerán explicaciones adicionales con respecto a las afecciones a tratar u otras aplicaciones, por ejemplo en el área de la contracepción, con referencia al quinto y sexto aspectos de la presente invención.

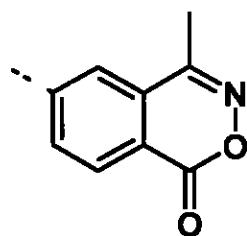
En un quinto aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula general (I)



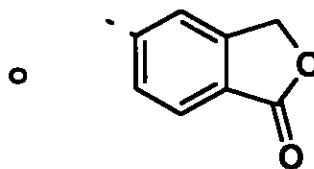
donde R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, $-H$ o $-F$,

R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$, y

Ar es



(a)



(b),

o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico,

donde, sin embargo, se incluye el compuesto 5-[3-{1-(3-

trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida excluido en el primer, segundo, tercer y cuarto aspectos de esta invención con referencia a la definición de la fórmula general (I),

en la elaboración de un medicamento para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido blanco seleccionado con referencia a un segundo tejido blanco seleccionado

Además, para el quinto aspecto de la presente invención, los mismos compuestos de la formula general (I) descritos previamente son los compuestos preferidos de la presente invención que ya se describieron para los aspectos anteriores, en particular para el primer aspecto, de la presente invención. Por consiguiente, el compuesto (1), en particular el compuesto ((+)-1), es decir, (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida, o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmaceutico, constituye el compuesto más preferido tambien para el quinto aspecto de la presente invención

Una “modulación selectiva” de los efectos mediados por mediados por el PR con referencia a este aspecto de la presente invención significa que el compuesto de la fórmula general (I) definida previamente permite lograr uno o varios efectos en un primer tejido blanco seleccionado que es/son de un tipo diferente (por ejemplo,, inhibicion, estimulación o ningún efecto) y/o de una intensidad diferente (por ejemplo, mas debil o más fuerte y/o cuyo efecto es más prolongado o más corto) en comparación con el o los efectos inducidos por dicho ligando en un segundo tejido blanco seleccionado

Se debe tener en cuenta que por supuesto las ventajas de la presente invención no se limitan a un primer y segundo tejido seleccionados *per se*, sino que son asimismo dirigidos de la misma forma

hacia un primer y segundo órgano seleccionado, de modo tal que el quinto aspecto de esta invención también se refiere al uso de uno de los compuestos definidos previamente por la fórmula (I) (y que incluye el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionil-amino]-ftalida que se excluyó en el primer, segundo, tercer y cuarto aspectos de esta invención del significado de la fórmula general (I)) para la elaboración de un medicamento destinado a modular selectivamente los efectos mediados por PR en un primer órgano blanco seleccionado con respecto a un segundo órgano blanco seleccionado

A los efectos de la presente invención, el primer órgano blanco seleccionado es preferentemente el tracto reproductivo, es decir, fundamentalmente el útero, y el segundo órgano blanco seleccionado son las mamas, en particular las glándulas mamarias. Por lo tanto, el primer tejido blanco seleccionado es preferentemente un tejido del útero y el segundo tejido blanco seleccionado es preferentemente un tejido de mama. Por consiguiente, los compuestos acordes con el quinto aspecto de la presente invención presentan un perfil de actividad disociado con respecto al primer tejido blanco seleccionado, preferentemente tejidos de útero, y un segundo tejido blanco seleccionado (es decir, uno diferente), preferentemente tejido de mama.

Preferentemente, los "efectos mediados por PR modulados selectivamente en el primer tejido blanco seleccionado con respecto al segundo tejido blanco seleccionado" en el contexto específico de la presente invención significan efectos mediados por PR que aumentan selectivamente en dicho primer tejido seleccionado, preferentemente tejidos de útero, con respecto a los efectos mediados por PR en dicho segundo tejido seleccionado, preferentemente tejido de mama. En otras palabras, mediante los usos y métodos de la presente invención, los efectos mediados por PR en el primer tejido seleccionado

(preferentemente tejidos de útero) mejoran selectivamente con relacion (es decir, en comparación) con los efectos mediados por PR en el segundo tejido seleccionado (preferentemente tejido de mama), es decir, se observa una disociación con respecto a los efectos mediados por PR en dichos primer y segundo tejidos de interés seleccionados

El término "efectos mediados por PR que aumentan selectivamente en un primer tejido seleccionado con respecto a los efectos mediados por PR en un segundo tejido seleccionado" no se limita, entonces, a ningun valor absoluto de efectos mediados por PR en el primer y segundo tejido seleccionado, sino que abarca los casos en que, por ejemplo, el efecto mediado por PR inducido en el segundo tejido seleccionado (preferentemente tejido de mama) es bajo o no es detectable, y el efecto mediado por PR inducido en el primer tejido seleccionado (preferentemente tejidos de útero) está muy pronunciado o solo es moderado, pero en cualquier caso está aumentado con respecto al efecto mediado por el PR inducido en el segundo tejido seleccionado

Mas preferentemente, los compuestos acordes con la presente invencion definidos previamente para el quinto aspecto de esta invención ejercen efectos mediados por PR benéficos y/o protectores en el tracto reproductivo, tal como el mantenimiento del embarazo, y también mantiene los efectos progestacionales clasicos, tal como inhibicion de la ovulación, etc con respecto a los efectos mediados por PR no deseados en la mama, tal como proliferación/diferenciación del epitelio mamario Por consiguiente, los compuestos acordes con la presente invención presentan una actividad muy alta en el utero y una actividad relativamente menor en las glándulas mamarias

Por consiguiente, la presente invencion provee compuestos progestagenicos que poseen un perfil de actividad de progestina claramente disociada por cuanto tienen la capacidad para inducir un efecto benéfico deseado en un órgano blanco de la progesterona, tal como

el útero, en tanto no inducen efectos no deseados en otro órgano blanco de progesterona, por ejemplo, la mama, tal como proliferación/diferenciación del tejido mamario (que se evidencia por un incremento en la formación de los botones terminales en las glándulas mamarias) Sin embargo, los beneficios de la presente invención no se limitan a un perfil disociado en tejido uterino/tejido de mama, sino que es igualmente útil para otras combinaciones de tejidos blanco que involucren una mediación de receptores de progesterona

El hecho que los compuestos de la fórmula general (I), definida previamente para este aspecto de la presente invención, preferentemente el compuesto ((+)-1), presentan realmente una actividad disociada (útero *versus* glándula mamaria) se demuestra, por ejemplo, en el ejemplo 3 que se describe más adelante, donde se confirma que los compuestos de la presente invención, preferentemente el compuesto ((+)-1), presenta una fuerte actividad progestacional *in vivo* en el útero con referencia al mantenimiento del embarazo y una actividad progestacional considerablemente menor en el tejido de mama con referencia a la proliferación de botones terminales en la glándula mamaria En los ejemplos también se brinda una descripción detallada de los bioensayos usados para determinar si un determinado compuesto realmente modula selectivamente los efectos mediados por PR en un primer tejido seleccionado, preferentemente tejidos de útero, con respecto a un segundo tejido seleccionado, preferentemente tejido de mama

Sin embargo, en términos generales se puede decir que para determinar si un determinado compuesto realmente modula selectivamente un efecto mediado por PR definido en un tejido blanco con respecto a otro tejido blanco definido, se mide el tipo de efecto inducido por dicho compuesto (es decir, si el compuesto inhibe, no afecta, aumenta o conserva el efecto mediado por PR en dicho tejido blanco), así como la intensidad del efecto inducido, preferentemente con

relación al efecto inducido por un ligando de PR "estándar" conocido, tal como la progestina estandar R5020 (promegestona) A continuación se comparan y evalúan los efectos logrados en el primer y segundo tejido blanco con el compuesto de prueba, preferentemente teniendo en cuenta la indicación médica deseada o la aplicación pretendida (por ejemplo, control de la fertilidad o HRT etc) En la publicación WO 02/054064 cuyo contenido se incorpora en este documento a modo de referencia, se ofrece una descripción detallada de los ensayos para examinar ligandos de los receptores de progesterona específicos de tejidos, basados por un lado en pruebas *in vivo* y por otro lado en pruebas *in vitro*, así como en pruebas combinadas *in vitro/in vivo* Por ejemplo, las pruebas *in vivo* adecuadas para determinar si una determinada progestina induce selectivamente efectos mediados por PR en el útero o en ovario *versus* mama comprenden bioensayos en roedores de proliferación/diferenciación del epitelio mamario, pruebas de mantenimiento del embarazo o una prueba de proliferación/diferenciación del endometrio en roedores y una prueba de inhibición de la ovulación o una prueba de superovulación en roedores Sin embargo, como se mencionó antes, la presente invención no se limita a progestinas selectivas para utero/mama, pero es igualmente de utilidad para otros tejidos y órganos que involucran efectos mediados por PR Desde luego que el especialista en esta técnica sabe como seleccionar y llevar a cabo pruebas *in vivo* adecuadas, definidas previamente, en determinados tejidos de interés deseados distintos de otros tejidos definidos previamente y determinar el efecto inducido una determina progestina de prueba con relacion a una progestina estandar adecuada

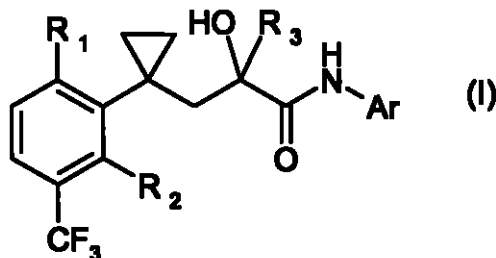
Debido al perfil de actividad disociado pronunciado de las progestinas de la fórmula general (I), definida previamente, en particular el compuesto ((+)-1), con relación a la modulación de los efectos mediados por PR en diferentes órganos blanco de progesterona, en

particular mamas y el tracto reproductivo (el útero), los medicamentos preparados a partir de los compuestos de la presente invención (y optativamente un componente estrogénico adicional) son adecuados para el tratamiento de determinados trastornos ginecológicos, así como para la aplicación en las HRT. El uso de los compuestos acordes con la presente invención como anticonceptivos no siempre se refiere puramente a una indicación médica y por consiguiente pertenece al sexto aspecto de esta invención y por lo tanto se describirá más adelante. Los trastornos ginecológicos comprenden por ejemplo endometriosis, mioma, dismenorrea, síndrome premenstrual (PMS, que es un término colectivo para numerosos síntomas, tal como dolor en el abdomen inferior, cefaleas, edema, depresión, irritabilidad, etc. que experimentan muchas mujeres seis a ocho días antes de la menstruación) y hemorragia uterina disfuncional (causada por deficiencias o desequilibrios hormonales), para solo mencionar unos pocos. También se pueden controlar los ciclos menstruales irregulares con los compuestos de la presente invención. Las HRT se utilizan predominantemente para aliviar los síntomas del climaterio, tal como síntomas de menopausia (por ejemplo, sofocaciones, sudores nocturnos), osteoporosis, membranas de mucosa seca así como síntomas psicológicos (por ejemplo depresión). Existe asimismo una fuerte evidencia que las HRT previenen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, el mal de Alzheimer, cáncer de colon u otras enfermedades.

Con respecto a los modos de aplicación contemplados así como preferidos, las dosis contempladas así como preferidas, los ingredientes de medicamentos adicionales contemplados así como preferidos y la presencia optativa de un componente estrogénico adicional, se hace referencia al segundo aspecto de la presente invención. Todas las definiciones establecidas con respecto a formas de realización adecuadas, preferidas, más preferidas y mas preferidas aún se aplican igualmente al

quinto aspecto de la invención, es decir el uso de los compuestos de la fórmula general (I), que en este caso incluyen no obstante el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil-amino]-ftalida que se excluyó del primer, segundo, tercer y cuarto aspectos de esta invención del alcance de la fórmula general (I), para la elaboración de un medicamento destinado a modular los efectos mediados por PR en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado. Las formas de realización preferidas de este aspecto de la invención (así como todos los demás aspectos de la presente invención) también están contenidas en las respectivas reivindicaciones dependientes de cada aspecto de la invención.

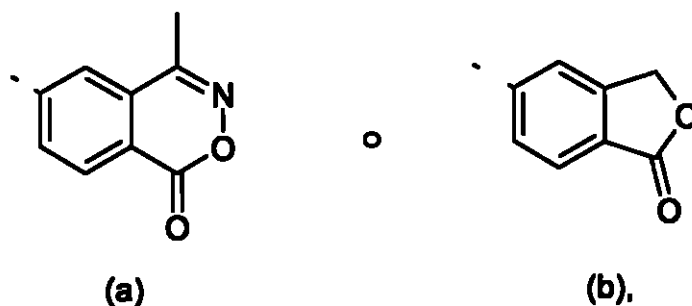
Si bien el quinto aspecto de la presente invención se relaciona con los usos de los compuestos de la fórmula general (I) para fines puramente médicos, el sexto aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general (I)



donde R₁ y R₂ son, independientemente entre sí, -H o -F,

R₃ es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es



o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, con la condición que el compuesto no sea 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida,

como un anticonceptivo

Aunque bajo determinadas circunstancias tambien se puede aplicar un control de la fertilidad en general y contracepción en particular por razones puramente medicas (y por consiguiente se refieren en este sentido al quinto aspecto de la presente invención descripto previamente), se considera en general que la contracepción (es decir, la prevención de embarazo) no consiste en prevenir o curar una determinada enfermedad Sin embargo, la contracepcion con progestinas ya sea solas (como en los anticonceptivos orales libres de estrogenos, por ejemplo en las POP) o en combinación con estrógenos (como en las COC) tambien pueden presentar efectos benéficos (medicos) adicionales por encima de la inhibición del embarazo Es un hecho conocido que los anticonceptivos pueden curar determinados trastornos, tal como un patrón de hemorragia anormal durante el ciclo menstrual o el síndrome premenstrual con los sintomas enumerados previamente, con respecto al quinto aspecto de la presente invención Los anticonceptivos poseen en general un efecto positivo sobre el aspecto de la piel Aún más, las mujeres que emplean anticonceptivos no padecen tan a menudo de la enfermedad pélvica inflamatoria (PID) y se reduce además el cáncer de ovario, endometrio y colorrectal

Como se menciono anteriormente, las nuevas progestinas acordes con la presente invención, y preferentemente el compuesto ((+)-1), se pueden utilizar ventajosamente en los anticonceptivos orales libres de estrógenos, tales como, por ejemplo la "minipíldora de progestina" (POP) Estos anticonceptivos orales libres de estrógenos constituyen una alternativa adecuada para aquellas mujeres que no pueden tolerar una combinación de estrógeno-progestina debido a determinados efectos del estrógeno, pero que no obstante desean aprovechar las ventajas de la contracepción hormonal en la forma de una tableta Aun más, los anticonceptivos orales libres de estrógenos también constituyen una

opción para las mujeres que están amamantando, dado que los estrógenos suprimen la producción de leche y por ello el uso de anticonceptivos combinados de estrógeno-progestina no es recomendable durante ese periodo

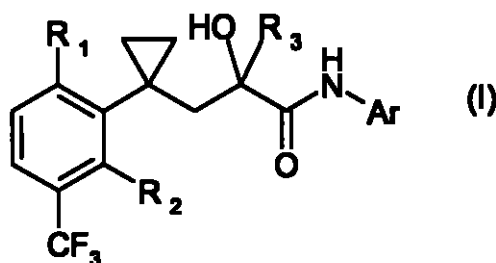
Las nuevas progestinas acordes con la presente invención, y preferentemente el compuesto ((+)-1), no solo se pueden utilizar como anticonceptivos orales que están completamente libres de cualquier componente estrogénico, sino que también como anticonceptivos orales que están sustancialmente libres de estrógeno. El término "sustancialmente libres de estrógenos" se refiere a las cantidades de estrógeno que son menores que las cantidades contenidas habitualmente en los anticonceptivos orales combinados de estrógeno-progestina.

Sin embargo, además de las ventajas anteriores de los anticonceptivos que solamente comprenden progestinas (es decir, como en los anticonceptivos orales libres de estrógenos) o en una combinación con estrógenos, los anticonceptivos que comprenden las progestinas acordes con la presente invención, definidas previamente, preferentemente el compuesto ((+)-1), también evitan en realidad las desventajas potenciales de los anticonceptivos conocidos por cuanto las progestinas acordes con la presente invención solamente activan el receptor de progesterona en un tejido u órgano blanco específico (en particular el útero), pero solamente hasta un grado menor (o no lo activan) en cualquier otro tejido u órgano (en particular las glándulas mamarias), por lo cual estos tratamientos se vuelven tolerables y menos susceptibles a los efectos secundarios severos o aun permiten evitar el riesgo de inducir problemas de salud potenciales adicionales. Aún más, debido a su potencial para una modulación adaptada de las afecciones y efectos mediados por PR, las progestinas de la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), se pueden administrar en una dosis mucho más baja como consecuencia de su especificidad por el tejido

blanco que las progestinas conocidas empleadas como anticonceptivos (y también en las demás indicaciones que se describieron con respecto al quinto aspecto de la presente invención) Se pueden consultar otros aspectos del uso de progestinas como anticonceptivos en el libro "Kontrazeption mit Hormonen" ("Contracepción con hormonas") de H - D Taubert y H Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart – Nueva York, 1995

Con respecto a las formas de realización preferidas del sexto aspecto de la presente invención, se hará referencia por un lado a las reivindicaciones y por el otro lado a las explicaciones y descripciones que se ofrecen con respecto al segundo aspecto de la presente invención, es decir, las composiciones farmacéuticas que comprenden las progestinas de la fórmula general (I), preferentemente el compuesto ((+)-1) Todo lo que se explicó con respecto a los modos de administración, las dosis, la combinación de ingredientes (en particular con respecto a un componente estrogénico adicional optativo) y cualquier otra forma de realización preferida se aplica igualmente al sexto aspecto de la invención, es decir al uso de los compuestos de la fórmula general (I) para la contracepcion

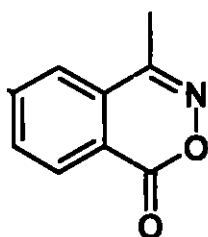
El septimo aspecto de la presente invención se refiere a un método para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido u órgano seleccionado con respecto a un segundo tejido u órgano seleccionado El método comprende el paso de administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I)



donde R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, $-H$ o $-F$,

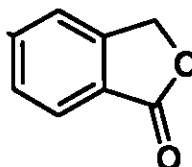
R_3 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$, y

Ar es



(a)

o



(b),

o un derivado o analogo del mismo aceptable para uso farmaceutico, donde sin embargo se incluye el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida que se excluyó en el primer, segundo, tercer, cuarto y sexto aspectos de esta invención del significado de la fórmula general (I),

o de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de la formula general (I) a un individuo que necesita una modulación selectiva de los efectos mediados por el receptor de progesterona

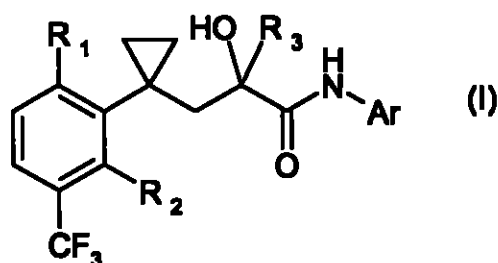
Con respecto al séptimo aspecto de la presente invención, la modulación selectiva de los efectos mediados por progesterona en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado comprende, por ejemplo, como en los otros aspectos de la invención descritos previamente, un aumento selectivo de los efectos deseados y/o protectores en un primer tejido blanco seleccionado, preferentemente tejidos de útero, u órgano blanco, preferentemente el útero, con respecto a los efectos mediados por PR no deseados (tal como proliferación/diferenciación) en un segundo tejido blanco, preferentemente tejido de mama, u órgano blanco, preferentemente las glándulas mamarias Sin embargo, se debe tener en cuenta que la presente invención no se limita a la actividad disociada en útero/mama de las progestinas acordes con la invención, sino que la presente invención también abarca las actividades disociadas relacionadas con cualquier otro

primer y segundo tejidos de interés seleccionados afectados por una mediación con PR. Con relación a las formas de realización preferidas, así como una explicación detallada de la indicación "modulación de efectos mediados por PR en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado", se hace referencia a las definiciones anteriores relacionadas con los otros aspectos de la presente invención, en particular el quinto aspecto

Como ya se explicó con respecto al quinto aspecto de la presente invención así como con respecto al sexto aspecto de la presente invención, un individuo, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que necesita una modulación selectiva de los efectos mediados por progesterona puede ser, por ejemplo, un individuo de sexo femenino que necesita (por razones médicas) o que desea evitar un embarazo. Por consiguiente, como ya se describió anteriormente, se puede usar el método acorde con el séptimo aspecto de la presente invención como contracepción. En este sentido, todo lo mencionado previamente con respecto al uso de las progestinas acordes con la presente invención como anticonceptivos, se aplica igualmente al método acorde con el séptimo aspecto de la invención, incluyendo las formas de realización preferidas referidas a dosis, regímenes de dosificación, modos de administración, combinación optativa de las progestinas acordes con la presente invención con estrógenos, etc.

Además de la contracepción, las indicaciones médicas en las cuales la modulación de los efectos mediados por PR en un primer tejido con respecto a un segundo tejido resulta ventajosa o necesaria, comprenden por ejemplo una terapia de reemplazo hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos. Todas estas indicaciones ya se describieron detalladamente con respecto, por ejemplo, al quinto aspecto de esta invención y son igualmente aplicables para el presente séptimo aspecto de la invención.

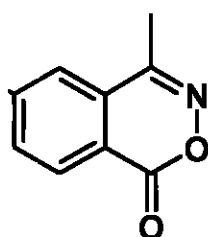
El octavo y el noveno aspecto de la presente invención se relacionan con los usos de los compuestos de la fórmula general (I),



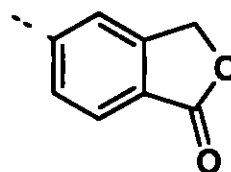
donde R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, $-H$ o $-F$,

R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$, y

Ar es



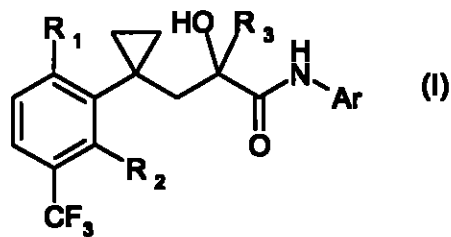
(a)



(b).

o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde, no obstante, se incluye el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propinol-amino]-ftalida que se excluye en el primer, segundo, tercer, cuarto y sexto aspectos de esta invención del significado de la formula general (I), para la elaboración de un medicamento destinado a activar selectivamente la transcripcion de PR-A con respecto a la transcripción de PR-B y para mejorar selectivamente los efectos mediados por PR-A con respecto los efectos mediados por PR-B

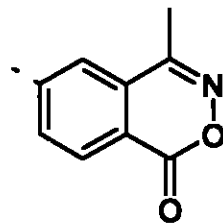
El octavo y el noveno aspecto de la presente invención también se relacionan con métodos de activar selectivamente la transcripción de PR-A con respecto a la transcripcion de PR-B y con los métodos para mejorar selectivamente los efectos mediados por PR-A con respecto a los efectos mediados por PR-B, donde dichos métodos comprenden el paso de administrar un compuesto de la fórmula general (I)



donde R_1 y R_2 son independientemente entre sí, $-H$ o $-F$,

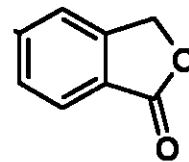
R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$, y

Ar es



(a)

o



(b),

o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde, no obstante, se incluye el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida que se excluyó en el primer, segundo, tercer, cuarto y sexto aspectos de esta invención del significado de la fórmula general (I), a un individuo que necesita una modulación selectiva de la transcripción de PR-A y de efectos mediados por PR-A, respectivamente

Como se describirá más adelante en el ejemplo 5, se ha encontrado que las progestinas de la presente invención, en particular el compuesto (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida, ((+)-1), activan selectivamente la transcripción de PR-A y por consiguiente permiten inducir selectivamente los efectos mediados por PR-A en tanto no afectan, preferentemente, la transcripción de PR-B y por consiguiente los efectos mediados por PR-B

Como se mencionó en la sección de "Antecedentes de la invención", basado en los estudios de B Mulac-Jericevic así como de O Conneely, la isoforma B de la PR parece ser el receptor más responsable de la proliferación y diferenciación de las glándulas mamarias, mientras

que la acción antiproliferativa de las progestinas sobre el epitelio uterino y sobre la ovulación probablemente sean mediados por la isoforma A de PR (B. Mulac-Jericevic, Science 2000, 289, 1751-1754, Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, junio de 2000). Por consiguiente, como se describió previamente, las progestinas que presentan selectividad para la isoforma A de progesterona, es decir las progestinas que activan la transcripción de PR-A y que preferentemente y al mismo tiempo no afectan la transcripción de PR-B, también permiten aumentar selectivamente los efectos mediados por PR en el útero mientras que al mismo tiempo y preferentemente no afectan los efectos mediados por PR en las glándulas mamarias. La verificación de esta conexión entre la especificidad de las isoformas de PR y la selectividad por tejidos de los ligandos PR ya fue tema de una solicitud de patente anterior, WO 02/054064. La presente invención ha confirmado nuevamente este principio en los ejemplos 3 y 5, donde se demuestra, por ejemplo, que el compuesto preferido acorde con la presente invención, el compuesto ((+)-1), es un agonista de PR-A selectivo y muy potente y por consiguiente presenta un fuerte perfil de actividad disociado *in vitro* con respecto a la isoforma A *versus* B de PR, así como *in vivo* con respecto a los diferentes tejidos de interés, induciendo efectos deseados y beneficios en los tejidos de útero en tanto no induce efectos no deseados en tejido de mama, tal como la proliferación/diferenciación de las glándulas mamarias.

Sin embargo, las posibles aplicaciones de la presente invención no se restringen al sistema de útero *versus* mama, sino que se pueden extender a otros sistemas de órganos que constituyen el blanco de las progesteronas. Básicamente se puede tratar cualquier afección que involucra los efectos mediados por las isoformas de PR mediante el uso de las progestinas de la presente invención, ya sea por elaboración de un medicamento acorde con el octavo aspecto de esta invención o con los

métodos que comprenden la administración de dichas progestinas de acuerdo con el noveno aspecto de la presente invención. Se debe tener en cuenta que todas las definiciones previas referidas a los otros aspectos de la presente invención con respecto a las progestinas preferidas acordes con la invención, el modo de administración, la dosis y los regímenes de dosificación, la combinación con otros componentes, tal como estrógenos, etc se aplican igualmente al octavo y al noveno aspecto que se describieron aquí.

Cabe destacar que a los efectos de la presente invención, la selectividad (o también la especificidad, que es un término que aquí se usa además como sinónimo de selectividad) de una progestina acorde con la invención para la isoforma A de PR con respecto a una isoforma B de PR se define como una diferencia en la eficacia de transcripción inducida por esta progestina en células transfectadas con PR-A *versus* PR-B. Preferentemente, esta diferencia es mayor o igual al 10%, más preferentemente mayor o igual al 15% y más preferentemente aún mayor o igual al 20%. La "eficacia de transcripción" se define como la respuesta lograda con una concentración definida de progestina de prueba con relación a una progestina estandar (por ejemplo, R5020) en células transfectadas con PR-A o PR-B.

Además de la "eficacia de transcripción", otro parámetro potencial para evaluar la selectividad de una progestina de prueba con respecto a PR-A o PR-B es la "potencia", es decir, el valor de la EC_{50} (o el equivalente técnico, ED_{50}), determinada *in vitro* en células transfectadas con PR-A o PR-B. Preferentemente, la diferencia de potencia lograda por determinadas progestinas de prueba en células transfectadas con PR-A *versus* PR-B se debe hallar en el rango de un factor de 10 o más. En el ejemplo 5 más adelante, así como en la solicitud anterior PCT/EP01/15200 (US 60/305875) cuyo contenido se incorpora en este documento a modo de referencia, se pueden consultar los detalles

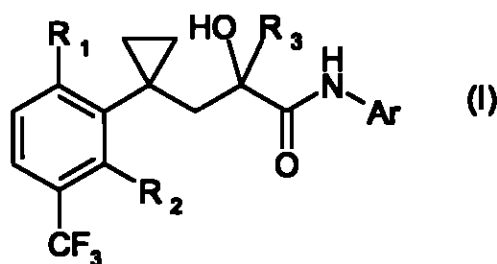
referidos a la determinación de la eficacia de transcripción y de la potencia. Como se demuestra más adelante en el ejemplo 5, los compuestos de la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), son agonistas fuertes con selectividad por PR-A.

Además de las aplicaciones *in vivo* que se describieron previamente para las progestinas acordes con la presente invención debido a su especificidad por la isoforma A de PR, esta capacidad pronunciada para activar selectivamente la transcripción de PR-A también se puede aprovechar por ejemplo para los ensayos *in vitro* que emplean las dos isoformas de PR, ya sea para fines diagnósticos o científicos. Por consiguiente, el octavo y el noveno aspecto de la presente invención también proveen usos y métodos *in vitro*, que se refieren exclusivamente al nivel de receptor. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, preferentemente el compuesto ((+)-1), se pueden usar como un estándar en la evaluación de la especificidad potencial de las isoformas de PR de otros ligandos de PR. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en conjuntos de elementos para diagnóstico o de uso científico con el fin de determinar la capacidad de otros compuestos para activar selectivamente la transcripción de isoformas de PR. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para identificar células específicas para las isoformas de PR que pueden ser necesarias en algunas aplicaciones de diagnóstico o científicas.

Con respecto a los detalles de una prueba *in vitro* para las progestinas que presentan especificidad por las isoformas de PR usadas más adelante en el ejemplo 5, se hace referencia a la publicación WO 02/054064 que se incorpora en este documento a modo de referencia. En la publicación WO 02/054064 se describe en particular cómo se obtienen las células transfectadas de forma estable con plásmidos que expresan PR-A o PR-B, cómo se puede detectar la transcripción de PR-A y PR-B y

la manera en que se pueden identificar estos ligandos de PR que presentan especificidad por las isoformas de PR. Aun más, como se mencionó anteriormente, en la WO 02/054064 también se describe un ensayo para buscar y examinar ligandos de PR selectivos de tejidos.

Con respecto al proceso para preparar un compuesto de la fórmula general (I)

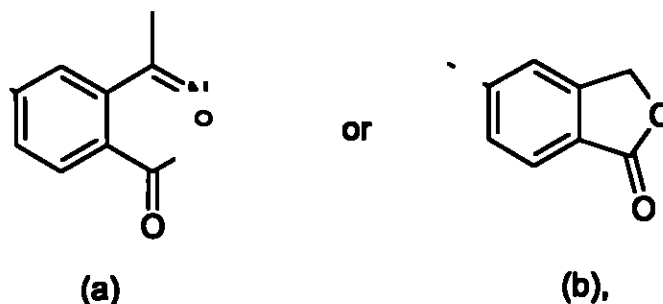


donde

R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, $-H$ o $-F$,

R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$, y

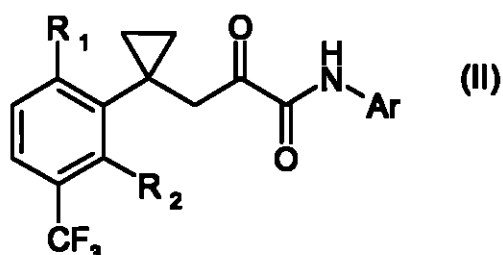
Ar es



o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, con o sin la condición que el compuesto no sea 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida, dicho proceso es análogo al proceso que se describe, por ejemplo, en la publicación WO 98/54159 para obtener la clase mayor de compuestos que allí se describen. Sin embargo, dado que los compuestos de la presente invención son novedosos con respecto a los compuestos que se describen en la publicación WO 98/54159, a continuación se describen numerosas rutas de síntesis diferentes para obtener las progestinas de la presente invención. En los ejemplos 1a), 1b), 1c) y 1d), respectivamente, se ofrece una descripción detallada de la preparación de

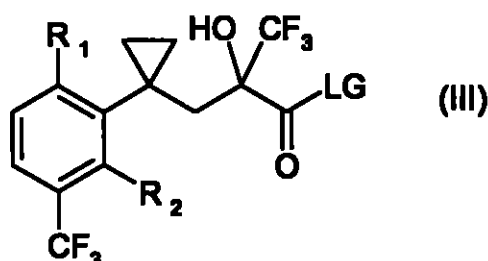
los compuestos (1), (2), (3) y (4)

Un primer método para obtener los compuestos de la fórmula general (I), definida previamente, comienza con un compuesto de la fórmula general (II)



donde los sustituyentes R_1 , R_2 y Ar son como se describieron previamente para la fórmula general (I). El compuesto de la fórmula general (II) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general CF_3-SiMe_3 o $CF_3-Si(R^x)_3$, donde R^x es alquilo de C_1 a C_4 , en presencia de un catalizador, o con un compuesto metilo metálico, por ejemplo un reactivo de tipo Grignard o un alquilo de litio, para formar un compuesto de la fórmula general (I). Como catalizadores, se pueden usar sales de fluoruro o sales básicas, tal como carbonatos alcalinos (véase, J Am Chem Soc 111, 1989, 393).

Aún más, los compuestos de la fórmula general (I) acordes con la presente invención también se pueden formar a partir de los compuestos de la fórmula general (III)



donde R_1 y R_2 son como se describieron previamente para la fórmula general (I) y LG es un grupo saliente, tal como $-Cl$ o $-Br$ o un sustituyente tosilato. El compuesto de la fórmula general (III) se hace reaccionar con el compuesto $Ar-NH-R'$, donde Ar es como se definió previamente para la fórmula general (I) y R' es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo de C_1 a C_5 . Bajo ciertas circunstancias, tal vez sea

necesario eliminar el sustituyente R' posteriormente El compuesto de la fórmula general(III) también se puede formar como un producto intermediario, por ejemplo, puede ser un cloruro ácido formado inmediatamente a partir del ácido carbónico correspondiente

El patrón de sustitución en el anillo fenilo en la fórmula general (I) acorde con la presente invención y que lleva los sustituyentes R₁, R₂ y -CF₃ se obtienen de acuerdo con métodos conocidos en el arte para una sustitución selectiva en un anillo aromático

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que sin embargo no pretenden limitar el alcance de la presente invención

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de progestinas de la fórmula general (I)

a) Preparación de (±)-, (+)- y (-)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((±)-, (+)- y (-)-1)

1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo

Se agregaron 8,15 ml de N,N'-dimetilimidazolidinona a una temperatura de -70 °C bajo atmósfera de un gas inerte durante 10 minutos a 78 ml de una solución de diisopropilamida de litio 2 M (tetrahydrofurano/heptano/etil benceno) Después de 15 min, se agregaron 10,6 g de (2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-acetonitrilo Después de 10 minutos a -20 °C, se agregaron 20,3 ml de 1,2-dicloroetano (nota también se puede hacer reaccionar (2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-acetonitrilo con 1,2-dibromoetano y Cs₂CO₃) y se agitó la mezcla a -20°C durante 2 horas y durante 16 horas a temperatura ambiente A continuación se enfrió la mezcla utilizando hielo y se agregó una solución saturada de cloruro de amonio así como acetato de etilo La fase de acetato de etilo se lavo luego dos veces con solución saturada de

cloruro de amonio y dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se destiló utilizando un aparato de Kugelrohr

Rendimiento 87 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo, p f 140 °C/0,04 hPa

1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído

Se disolvieron 8,5 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo en 60 ml de tolueno. A -70 °C, se agregaron 56 ml de hidruro de diisobutilaluminio 1 M disuelto en tolueno sobre un período de 45 min. Después de 4 horas, a -78 °C, se agregaron 120 ml de acetato de etilo por gotas. Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se lavó tres veces con ácido sulfúrico 2 N y una vez con agua. A continuación, la fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio y fue sometido a cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5+1).

Rendimiento 4,5 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído

Acido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxopropionico

A una solución de 5,0 g de etil éster del ácido 2-dietilfosfono-2-etoxiacético en 40 ml de tetrahidrofurano, se agregaron 10 ml de una solución 2 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano/heptano/tolueno sobre un período de 20 min con enfriamiento sobre hielo. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Dentro de los 30 min, se agregó una solución de 4 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído en 30 ml de tetrahidrofurano por gotas a 0 °C. Después de 20 horas a temperatura ambiente, se agregó ácido sulfúrico 2 N a la mezcla, luego se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se disolvió en 50 ml de etanol y se saponificó con 33 ml de una solución de hidróxido de sodio 2 M.

Rendimiento 5,2 g de ácido, que se calentó bajo reflujo junto con

180 ml de ácido sulfúrico 2 N durante varias horas bajo agitación vigorosa. Después de una extracción con acetato de etilo y lavado con agua, se obtuvieron 4,6 g de ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionico como un aceite amarillo.

5-{3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-ftalida

A $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregaron 0,84 ml de cloruro de tionilo a 2,9 g de ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico en 15 ml de dimetilacetamida. La mezcla se agitó durante 30 min a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y durante 1 hora a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se agregó a 1,95 g de 5-aminoftalida (o, *viceversa*, se puede agregar 5-aminoftalida a la mezcla). Después de 16 horas a temperatura ambiente, se agregó ácido clorhídrico 2 M y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó hasta neutralizar con agua, se seco sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de un procedimiento de cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1+1) y recristalización a partir de diisopropil éter, se obtuvieron 2,4 g de 5-{3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-ftalida (p f $168\text{ }^{\circ}\text{C}$).

(±)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida((+)-1)

Se disolvieron 2,7 g de 5-{3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-ftalida en 15 ml de dimetilformamida, se agregaron 4,25 ml de trifluorometil-trimetilsilano y 972 g de carbonato cesio con enfriamiento sobre hielo. Después de agitar la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente, se agregaron 6,5 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano con enfriamiento sobre hielo y la mezcla resultante se agitó durante una hora. Después de una adición completa de agua se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se seco sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de un procedimiento de cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de

44

etilo 3+2), se obtuvieron 760 mg de material inicial como la fracción 1 y 880 mg de ($\pm$)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida (($\pm$)-1) (p f 158 °C) como la fracción 2

Separacion de los enantiomeros del compuesto (($\pm$)-1)

La mezcla de enantiómeros del compuesto (($\pm$)-1) se separó por cromatografía sobre un vehículo quiral (CHIRALPAK AD[®], obtenida de DAICEL) y hexano/etanol 97+3 como fase líquida, 2,4 g de rendimiento de racemato

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((+)-1) como primera fracción 867 mg, p f 162-163 °C, $[\alpha]_D = +114,5^\circ$ (c = 0,5 en cloroformo) y

(-)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((-)-1) como segunda fracción 860 mg, p f 163-164 °C, $[\alpha]_D = -113,7^\circ$ (c = 0,5 en cloroformo)

b) Preparación de ($\pm$)-, (-)- y (+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona (($\pm$)-, (+)-, (-)-2)

1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo

Preparacion a partir de (2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-acetonitrilo de manera análoga a la preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo (véase el ejemplo 1a)) P f 120 °C/0,04 hPa

1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído

Preparación a partir de 1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo de manera análoga a la preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído (véase el ejemplo 1a))

Acido 3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionico

Preparacion a partir de 1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehido de manera análoga a la preparación de ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico (véase el ejemplo 1a) P f 177 °C (degradación)

6-{3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona

Preparación a partir de ácido 3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico de manera análoga a la preparación de 6-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona (véase el ejemplo 1c)) P f 117-118 °C

(±)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((±)-2)

De manera análoga al compuesto ((±)-1) en el Ejemplo 1a), se obtuvo (±)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((±)-2) a partir de 6-{3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona P f 200-201 °C

Separacion de los enantiómeros del compuesto ((±)-2)

Los enantiómeros (+) y (-) se separaron como se describió en el Ejemplo 1a) La separación permite obtener

(-)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluoro-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((-)-2) como una primera fraccion, p f 171-173 °C, $\alpha_D = -115,2^\circ$ (c = 0,5 en cloroformo), y

(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluoro-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((+)-2) como una segunda fracción, p f 168-173 °C

c) Preparación de (±)-, (+)- y (-)-6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-

benzoxazin-1-ona ((±)-, (+)- y (-)-3)

6-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona

Se agregaron 1,8 ml de cloruro de tionilo a -10°C a 6,0 g de ácido 3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico (preparado como se describe en WO 98/54159) en 60 ml de dimetil acetamida. La mezcla se agitó durante 30 min a -10°C y durante 1 hora a 0°C y luego se mezclaron 5 g de 6-amino-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona. Después de 16 horas a temperatura ambiente, las fases se separaron entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salina, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de un procedimiento de cromatografía sobre gel de sílice usando hexano y acetato de etilo (10-20%) como fase líquida, se obtuvieron 6,78g de 6-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona (p f $136-139^{\circ}\text{C}$)

((±)-6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((±)-3)

Se disolvieron 215 mg de 6-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona en 7,5 @ml de tetrahidrofurano seco. Bajo enfriamiento sobre hielo, se agregaron 0,32 ml de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter. Después de 30 minutos a 0°C , la mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salina, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. Después de un procedimiento de cromatografía sobre gel de sílice usando hexano y acetato de etilo (0-20%) como fase líquida, se obtuvieron 80 mg de material inicial como la fracción 1 y 95 mg de 6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((±)-3), p f $75-76^{\circ}\text{C}$) como la fracción 2.

Separación de los enantiomeros del compuesto ((±)-3)

Los enantiómeros (+) y (-) se separaron como se describió en el ejemplo 1a) para el compuesto ((±)-1) La separación permitió obtener (-)-6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((-)-3) como una primera fracción, p f 129-130 °C, $\alpha_D = -54,8$ (c = 0,5 en cloroformo), y (+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((+)-3) como una segunda fracción, p f 132-135 °C, $\alpha_D = +55,2$ (c = 0,5 en cloroformo)

d) Preparación de (±)-, (+)- y (-)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((±)-, (+)- y (-)-4)

1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo

Preparación a partir de (2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-acetonitrilo de manera análoga a la preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo (véase el ejemplo 1a)) P f 120 °C/0,04 hPa

1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído

Preparación a partir de 1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo de manera análoga a la preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído (vease el ejemplo 1a))

3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionico ácido

Preparación a partir de 1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído de manera análoga a la preparación de ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionico (véase el ejemplo 1a) P f 177 °C (degradación)

5-{3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-ftalida

Preparación a partir de ácido 3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico y 5-aminoftalida de manera análoga a la

preparación de 5-{3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-ftalida (vease el ejemplo 1a)) P f 157-158 °C
 (±)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((±)-4)

De manera análoga a la preparación del compuesto ((±)-1) en el Ejemplo 1a), se obtuvo (±)5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((±)-4) a partir de 5-{3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-ftalida P f 212-214 °C

Separación de los enantiómeros del compuesto ((±)-4)

Los enantiómeros (+) y (-) se separaron como se describió en el ejemplo 1a) para el compuesto ((±)-1) La separación permitió obtener (-)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((-)-4) como una primera fracción, p f 165-166 °C, $\alpha_D = -115,5^\circ$ (c = 0,5 en cloroformo), y

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((+)-4) como una segunda fracción, p f 164-166 °C

Ejemplo 2 (Prueba *in vivo* de la actividad progestagénica: inhibición de la ovulación):

Antes de comenzar el tratamiento, se monitorearon dos ciclos menstruales de ratas hembra (peso entre 190 y 210 g) En la prueba solamente se utilizaron animales que presentaban un ciclo regular de 4 días Se comenzó en el metaestro, con administración del compuesto de prueba durante 4 días (día 1 a 4) y a despues se controlo el ciclo

Para la aplicación subcutánea, los compuestos de prueba se disolvieron en benzoato de bencilo/aceite de castor (1+9 v/v) y la dosis diaria se administró en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal

Para la aplicación peroral, los compuestos de prueba se suspendie-

ron en un vehículo líquido (85 mg Myrj^R en 100 ml de una solución de NaCl 0,9% p/v) y la dosis diaria se administró en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal

Evaluación

El día 4, después de la aplicación del compuesto de prueba, los animales que presentan estro o metaestro fueron sometidos a ovariectomía unilateral con anestesia de éter. Se acondicionaron los tubos con las preparaciones y se investigó luego la presencia de huevos utilizando un microscopio. El día 5 fueron sacrificados todos los animales (íntactos y parcialmente ovariectomizados) con dióxido de carbono, se conservaron los tubos y se analizaron igual que antes. Luego se determinó, expresado como un porcentaje, la cantidad de animales en los que se había inhibido la ovulación.

En las tablas 1-a y 1-b se muestra claramente que en las ratas hembra adultas, el compuesto ((+)-1) inhibió la ovulación de manera eficiente por supresión de la secreción de LH. En la tabla 1-a se muestra que el valor de EC₅₀ para ((+)-1) es de 45 µg/kg. Por lo tanto, se puede considerar que este compuesto presenta una fuerte actividad progestacional. Una comparación con la progestina estándar R5020 (promegestona) reveló que *in vivo* el compuesto ((+)-1) es una de las progestinas más potentes identificadas hasta el momento, ya que es más eficaz en un factor entre 1 y 2 que R5020 (véase la tabla 1-b).

Tabla 1-a

Dosis [µg/kg] de ((+)-1)	% de inhibición	EC ₅₀ [µg/kg]
0	0	45
10	0	
30	14	
100	100	

Tabla 1-b

	R5020 (= estándar)	((+)-1)	((+)-1) (factor comparado con R5020)
Inhibición de la ovu- lacion (rata) [EC ₅₀]	0,06 mg/kg	0,04 mg/kg	1-2

Ejemplo 3 (Prueba *in vivo* de la selectividad para mama/útero):

a) Bioensayo sobre los efectos de proliferación/diferenciación en el epitelio mamario de rata

El objetivo de esta prueba era evaluar el efecto de las progestinas sobre el desarrollo de las glándulas mamarias, en particular sobre la formación de botones terminales en glándulas mamarias de ratas estimuladas con estrógenos. Las progestinas junto con otras hormonas (prolactina, estrógenos, glucocorticoides, hormonas de crecimiento, etc.) inducen proliferación y diferenciación del epitelio de las glándulas mamarias. En particular, están comprometidos en la morfogénesis de los botones alveolares y terminales, los sitios de producción de las proteínas de la leche y la secreción hacia la luz de los ductos.

Con el fin de determinar los efectos de las progestinas de prueba acordes con la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), sobre la diferenciación y proliferación de glándulas mamarias, se ovariectomizaron ratas hembra prematuras (Wistar Han, SPF) de 21 días, 4 a 6 días antes de comenzar el tratamiento. Los animales fueron tratados durante 6 días con el estrógeno estándar (estrón (E1), 70 µg/kg) y la progestina de prueba ((+)-1) (volumen de aplicación 0,1 ml/50 g de peso corporal, vehículo bencilbenzoato/aceite de castor (1+4 v/v), subcutánea). Los grupos control son, por ejemplo, vehículo, estrón sin progestina, estradiol junto con una progestina conocida, por ejemplo R5020 (promegestona). Después de un tratamiento de 6 días los animales fueron sacrificados con dióxido de carbono.

Para la coloracion de preparaciones completas, los animales fueron afeitados en la region mamaria inguinal abdominal, recortándosela del cuerpo junto con la piel. Para los análisis histológicos/ inmunohistoquímicos se recortaron las glandulas mamarias de la región inguinal abdominal del cuerpo junto con el tejido conectivo adherida a la misma y se fijó en formalina al 3,7% en PBS (solución amortiguadora fosfato salina, sin $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$)

Coloracion de las preparaciones completas

Las preparaciones se fijaron durante la noche en alcohol-formalina de acuerdo con el método de Tellyesniczky (véase más adelante). A continuación se recortó el tejido de las glándulas mamarias y el subcutis adherido al mismo del cutis y las preparaciones se fijaron nuevamente durante la noche. Los siguientes pasos fueron: etanol 70% 1,5 horas, acetona 3x1,5 horas, acetona toda la noche, isopropanol 1,5 horas, etanol 96% 2 horas, hematoxilina férrica 3 horas, agua VE primer lavado de las preparaciones y luego 2x0,5 horas, etanol 70% toda la noche, etanol 80% 1,5 horas, etanol 96% 1,5 horas, isopropanol 1,5 horas. Las preparaciones se llevan a cajas de petri y se dejan en tolueno durante aproximadamente 1 hora, es decir hasta que han dejado de flotar. A continuación, las preparaciones se tratan con aceite de cedro (Merck, N° 1 06965). Los tiempos de incubación indicados son los tiempos mínimos y pueden ser más prolongados. En particular, se puede prolongar la incubación en etanol 70% después de la fijación hasta al menos 2,5 semanas.

Preparación de las soluciones necesarias para la coloracion de las preparaciones completas

- a) Alcohol-formalina acorde con Tellyesniczky: formaldehído 37% 81,8ml, etanol 70% 1636 ml, ácido acético glacial (que se agregará justo antes del uso) 81,8ml (total 1800ml)
- b) Solución madre de hematoxilina: Hematoxilina (Merck, N°

1,15938) 10g, etanol 96% 100 ml La solución debe asentarse durante 48 horas a 37°C antes de su uso Se puede conservar en lugar oscuro por tiempo practicamente ilimitado

c) Solución de hematoxilina férrica solución madre de hematoxilina (filtrada) 15,2 ml, etanol 96% 1374 ml, $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ (s 4) 91,1 ml, 1 mol/l HCl 220 ml (total 1700 ml), ajuste a valor de pH de 1,25 con NaOH 2 mol/l

d) Solución de $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ (Merck, N° 1,03943) 1,07 g, agua VE 90,2 ml, HCl 37% 0,92 ml (total 91,1 ml)

Se efectuó un recuento de los botones terminales cerca del pezón en dirección hacia la cola utilizando un aumento de 40 El área a investigar debe ser de aproximadamente $1,8 \text{ mm}^2$ En el caso de preparaciones bien diferenciadas se puede reducir esta área, con al menos 250 botones contados Después del recuento, se calcula la cantidad de botones por 1 mm^2

Evaluacion

Se contó la cantidad de botones terminales y alveolares por mm^2 +/- desviacion estandar (DE) El efecto progestagénico de la progestina de prueba se determina ya sea como un valor umbral para la formación de botones terminales y alveolares (véase la figura 3) (es decir, la concentracion a la cual se reconoce un efecto progestagénico significativo por primera vez), o como la dosis equieiciente necesaria para lograr una diferenciación igual a 0,3 mg/kg del compuesto de referencia, promegestona (R5020) (véase la figura 1) Con respecto a los datos representados en la figura 1, se evaluaron las diferencias entre los distintos grupos de prueba por ANOVA (metodo de Dunn) En la figura 3, se muestran las diferencias entre los grupos evaluados con la prueba t versus el grupo control de estrona En ambas figuras 1 y 3, los asteriscos indican una diferencia significativa

Inmunohistoquímica con MIB-5 (acorde con C Gerlach y otros,

Lab Invest 1997, 77(6), 697-698, con modificaciones)

Para efectuar una evaluación más detallada de la proliferación del epitelio mamario, se colorearon las células con el marcador de proliferación MIB-5 de la siguiente manera (véase la figura 2) Las glándulas mamarias se fijaron en formaldehído 4%/PBS durante 24 horas y se embebieron en parafina Se colocaron secciones de 4 µm sobre portaobjetos, se desparafinizaron, se trataron con microondas durante 10 minutos en solución amortiguadora de citrato pH 6,0 y se lavaron con PBS A continuación se bloquearon los portaobjetos con H₂O₂ 3%/metanol durante 15 minutos, utilizando Blockingkit (Vektor, N° SP-2001) durante 10 minutos y suero de rata (Sigma, N° S-7648) diluido 1:2 en PBS durante 30 minutos para reducir la coloración no específica y se lavaron en PBS Los portaobjetos se incubaron durante 1 hora con el anticuerpo monoclonal MIB-5 (Dianova, N° Dia-5055), que es específico para el antígeno Ki-67 de rata (diluido 1:200 en PBS/0,2% BSA) A continuación, los portaobjetos se lavaron dos veces en PBS/0,2% TWEEN 20, se incubaron con anticuerpos secundarios anti-ratón de rata biotinilados (Dianova, N° 425-066-100), diluido 1:200 en PBS/0,2% TWEEN 20 durante 1 hora y se lavaron nuevamente dos veces en PBS/0,2% TWEEN 20, con posterior incubación con complejos de avidina-biotina-peroxidasa (Vecstain Elite ABC Conjunto de elementos N° PK-6100) durante 1 h Para la coloración se utilizó diaminobencidina (Conjunto de elementos para sustrato Zymed) Todos los pasos se llevaron a cabo a temperatura ambiente

Evaluación

Con el fin de caracterizar el compuesto de prueba, se determinó el porcentaje de células de epitelio mamario teñidas con MIB-5 En la figura 2 se muestra el porcentaje de células epiteliales positivas para MIB-5 +/- la desviación estándar (SD) Las diferencias entre los grupos fueron evaluados utilizando una ANOVA (prueba t de Bonferroni) En la

figura 2 los asteriscos indican una diferencia significativa ($p < 0,05$) Los resultados de las pruebas se describen más adelante en el item c)

b) Prueba de mantenimiento del embarazo en ratas

En ratas, la castración induce la terminación del embarazo Las progestinas (combinadas con estrógenos) pueden mantener el embarazo en los animales castrados Sin embargo, el grado de conservación del embarazo en ratas castradas solamente es optimo en un rango de dosis definido Por ello, dosis mas altas así como dosis más bajas generalmente inducen un efecto más débil El tratamiento adjunto con dosis definidas de estrona (E_1) incrementa el efecto de las progestinas sobre la conservación del embarazo

Se ovariectomizaron ratas preñadas (Wistar Han, SPF) de 190 a 220 g (5 a 8 animales por dosis) el día 8 de embarazo, 2 horas después de administrar la primera sustancia Entre los días 8 y 14, las ratas fueron tratadas diariamente con la progestina de prueba en combinación con una dosis estándar de E_1 Al día siguiente los animales fueron sacrificados con dióxido de carbono Para cada animal se determinó la cantidad de fetos vivos y muertos basado en los latidos cardíacos de los embriones En el caso de úteros vacíos, se determino la cantidad de sitios de implantación por tinción con una solución de sulfuro de amonio 10%

Formulación y aplicación de las progestinas de prueba y estrona

Aplicación s c (subcutánea) La progestina de prueba se disolvió en benzoato de bencilo/aceite de castor (1+4 v/v) y la dosis diaria se administro en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal

Aplicación p o (peroral) La progestina de prueba se suspendió en vehículo líquido (85 mg Myrj^R en 100 ml de solución de NaCl 0,9% p/v) y la dosis diaria se administró en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal

Aplicación i p (intraperitoneal) La progestina de prueba se

disolvió en propilenglicol y se cargó en minibombas osmóticas (tipo 2001, 1,0 μ l/h, 7 días), que se colocaron en la cavidad abdominal de la rata

La dosis estándar de estrona era de 0,005 mg/kg de peso corporal s c y se disolvió en benzoato de bencilo/aceite de castor (1,4 v/v)

Evaluacion

Se determinó el mantenimiento de embarazo por animal [%], el mantenimiento del embarazo por dosis (mediana de valores individuales) y la EC₅₀ (dosis, a la cual el embarazo se mantiene en el 50% de los animales, el 100% corresponde a los animales control que no fueron ovariectomizados) Los resultados de la prueba se describen con mayor detalle en c)

c) Resultados obtenidos para (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((+)-1) y discusión de los resultados

Se obtuvieron los siguientes resultados (tabla 2) con el bioensayo de los efectos de proliferación/diferenciación en el epitelio mamario de rata (coloración de preparaciones completas) que se describieron anteriormente en el ítem a) y en la prueba de mantenimiento del embarazo que se describió previamente en el ítem b) para el compuesto mas preferido acorde con la presente invención, es decir (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((+)-1) en comparación con la progestina estándar R5020 (promegestona)

En la tabla 2 se muestra la dosis de progestina de prueba (ya sea R5020 o ((+)-1)) necesaria por kg de peso corporal (rata) para alcanzar el valor EC₅₀ en la prueba de mantenimiento del embarazo y la dosis requerida en el bioensayo sobre proliferación/diferenciación del epitelio mamario (rata, coloración de preparaciones completas) La "dosis

equieiciente” significa que la columna del medio muestra la dosis de ((+)-1) necesaria para alcanzar el mismo efecto que se logró, por ejemplo, con 0,3 mg/kg de R5020 La columna que se encuentra más hacia la derecha muestra el factor en que difiere la progestina de prueba ((+)-1) de la progestina estándar R5020 con relación a su actividad en ambas pruebas Los diferentes pares de valores ingresados para la prueba sobre la diferenciación/proliferación del epitelio mamario provienen de tres pruebas diferentes llevadas a cabo de forma independiente La mediana de los valores individuales da como resultado un factor (véase la columna que se encuentra mas hacia la izquierda) de aproximadamente 1

Tabla 2.

	R5020 (= es- tándar)	((+)-1)	((+)-1) (factor comparado con R5020)
Mantenimiento del embarazo (rata) [EC ₅₀]	0,1 mg/kg/d	0,012 mg/kg/d	8
Glándula mamaria, coloración de prepa- raciones completas (rata) [dosis equieiciente]	0,3 mg/kg/d 0,3 mg/kg/d 0,1 mg/kg/d	0,6 mg/kg/d 0,9 mg/kg/d 0,03 mg/kg/d	Aprox 1
Glándula mamaria, coloracion de prepa- raciones completas (rata) [valor umbral]		0,1 mg/kg/d	

La progestina preferida acorde con la presente invención, el compuesto ((+)-1), induce un incremento dependiente de la dosis de los botones terminales y alveolares, con una dosis equieiciente para 0,3 mg/kg/d de promegestona de 0,6 mg/kg/d (figura 1)

Aún más, el valor umbral para ((+)-1) para la inducción de botones terminales y alveolares es de 100 µg/kg/d (véase la figura 3) Resulta de interés mencionar que se observa una disminución dependiente de la

dosis de células positivas para MIB-5 con concentraciones crecientes de ((+)-1) (figura 2) En la figura 2 se demuestra además que con 0,3 mg/kg/d de promegestona se observa ~ 42% de células positivas para MIB-5, mientras que con 1 mg/kg/d de ((+)-1) se observa ~ 12% de células positivas para MIB-5

Tomados en su conjunto, estos resultados indican que ((+)-1) presenta aproximadamente la misma actividad sobre las glándulas mamarias que el compuesto de referencia promegestona. Más significativo aun es que a la dosis en que se logra un mantenimiento completo del embarazo (véase la tabla 2), no se observan efectos sobre la formación de botones terminales y alveolares (figura 3, tabla 2) Por consiguiente, el compuesto ((+)-1) presenta actividad selectiva de tejidos sobre el útero versus las glándulas mamarias. Esta es una disociación de al menos seis veces a favor de la actividad uterotrópica. Aún más, existe una correlación inversa entre la dosis de ((+)-1) y la inducción de la proliferación de las glándulas mamarias.

Los resultados anteriores indican claramente que el compuesto preferido acorde con la presente invención, (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida ((+)-1), es muy potente en el mantenimiento del embarazo, en tanto sus efectos de proliferación/diferenciación sobre el epitelio mamario son extremadamente bajos en comparación con lo observado para la progestina estándar R5020. En comparación con R5020, el compuesto ((+)-1) es ocho veces más potente con respecto al mantenimiento del embarazo, pero casi igualmente potente que R5020 a nivel de las glándulas mamarias. Estos resultados demuestran enfáticamente que el compuesto ((+)-1) es un modulador selectivo de los efectos mediados por PR de acuerdo con la presente invención por cuanto aumenta los efectos mediados por PR (mantenimiento del embarazo) en el útero, es decir, el primer tejido blanco seleccionado acorde con la

presente invención, con relación a los efectos mediados por PR (proliferación/diferenciación de las glándulas mamarias) en la mama, es decir, el segundo tejido blanco seleccionado acorde con la presente invención. En particular, como se indicó previamente, cuando el compuesto ((+)-1) se administra en una cantidad que es suficiente para mantener el embarazo, no se observan efectos a nivel de las glándulas mamarias (véase la tabla 2 y la figura 3). Por consiguiente, este compuesto es particularmente adecuado para su uso en la contracepción, las HRT y en el tratamiento de trastornos ginecológicos como se describió previamente en la sección "Descripción detallada de la invención". La progestina preferida acorde con la presente invención, el compuesto ((+)-1), es especialmente adecuada para su uso en los anticonceptivos orales libres de estrógenos.

Los resultados anteriores obtenidos para el compuesto ((+)-1) con referencia a su perfil de actividad disociada en útero/mama no solo demuestran que este compuesto es muy adecuado como una progestina específica de tejidos acorde con la presente invención para las indicaciones y aplicaciones enumeradas en la sección "Descripción detallada de la invención", sino que también demuestran la viabilidad del concepto que la especificidad de los ligandos de PR para las isoformas PR está relacionada con la especificidad de tejido de dichos ligandos de PR, véase la publicación WO 02/054064. Aún más, los resultados muestran que las progestinas específicas de tejidos, en particular las progestinas selectivas de útero/mama acordes con la presente invención, se pueden reconocer por identificación de aquellas progestinas que son selectivas para las isoformas de PR, es decir, PR-A *versus* PR-B. Los resultados anteriores demuestran específicamente que las progestinas con selectividad por la isoforma A de PR comparadas con la isoforma B de PR, como se describirá más adelante en el ejemplo 5, aumentan selectivamente los efectos mediados por PR en el útero con respecto a los

efectos mediados por PR en la mama a dosis adecuadas para el mantenimiento del embarazo (vease la tabla 2) Sin embargo, se debe tener en cuenta que la selectividad de PR-A *versus* PR-B (que fue determinada para las progestinas acordes con la presente invencion, como se describe más adelante en el ejemplo 5) no da como resultado exclusivamente en una selectividad de utero/mama (como fue confirmado previamente para las progestinas de la presente invencion), sino que puede estar involucrado cualquier otra selectividad por tejidos blancos de progesterona y cualquier otra modulación selectiva de los efectos mediados por PR basada en los efectos mediados por isoformas de progesterona

Ejemplo 4 (Prueba *in vivo* de actividad progestacional oral: Transformación del endometrio en conejo):

La prueba se llevó a cabo con conejos hembra juveniles (New Zealand white, de 30 a 35 días, obtenidos de Schriever, Alemania) Desde los días 1 a 4, todos los conejos fueron estimulados con 5,0 g/kg/día de 17 μ -estradiol (s c , 0,5 ml/kg/día) con el fin de inducir la proliferación del endometrio A partir de los días 7 a 10, el compuesto de prueba se aplicó por vía oral (p o , 0,5 ml/kg/día) a dosis de 0,001, 0,01 y 0,1 mg/kg/día Un grupo que solamente recibió vehículo después del estímulo con estradiol sirvió como control negativo Un segundo grupo que solamente recibió progesterona con el fin de inducir diferenciación en el endometrio después del estímulo con estradiol se usó como control positivo Con el fin de estudiar la actividad progestagenica del compuesto ((+)-1), que es el compuesto más preferido acorde con la presente invencion, uno de los grupos de tratamiento solamente recibió el compuesto ((+)-1) después del estímulo con estradiol

Evaluacion

La autopsia se llevo a cabo el día 11 Como parámetro de la

actividad progestagénica, se determinó el índice de McPhail (es decir, el grado de diferenciación) por microscopia óptica (puntajes 1 a 4, 1 = sin diferenciación glandular, 4 = diferenciación máxima)

Como se muestra en la tabla 3, el compuesto preferido acorde con la presente invención, el compuesto ((+)-1), es muy potente en la prueba de transformación del endometrio en conejo (prueba de Clauberg) Se determinó una potencia idéntica para el compuesto ((+)-1) después de una aplicacion subcutanea así como oral Por consiguiente, se debe considerar que el compuesto ((+)-1) es muy activo cuando se administra por via oral

Tabla 3

Modo de Apli- cación	((+)-1) [mg/kg]	Índice de McPhail	Valor umbral [mg/kg]
Subcutánea (s c)	0,001	1,0	0,001-0,01
	0,01	2,7	
	0,1	3,8	
Oral (p o)	0,001	1,2	0,001-0,01
	0,01	2,5	
	0,1	3,0	

Ejemplo 5 (Prueba *in vitro* sobre la especificidad de las isoformas PR-A/PR-B):

De acuerdo con el octavo y el noveno aspecto de la presente invencion, las progestinas de la fórmula general (I), que incluyen el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida que se excluyó del primer, segundo, tercer, cuarto y sexto aspectos de la invención, son de utilidad para activar selectivamente la transcripción de PR-A con respecto a la transcripción de PR-B, es decir las progestinas de la presente invención no activan, preferentemente, la transcripción de PR-B, al menos no hasta el mismo grado que la transcripción de PR-A Por lo tanto, estas progestinas son de utilidad para activar selectivamente los efectos

mediados por PR-A con respecto a los efectos mediados por PR-B, es decir, estos compuestos no afectan, preferentemente, los efectos mediados por PR-B. A continuación, se describe una prueba *in vitro* para evaluar si una determinada progestina es selectiva para PR-A o PR-B. También se demostrará más adelante que de acuerdo con esta prueba *in vitro*, las progestinas de la fórmula general (I) acordes con la presente invención son agonistas selectivos de PR-A. Otros detalles relacionados con el rendimiento de este ensayo, en particular con respecto a la preparación de las células transfectadas con PR-A y PR-B, se pueden consultar en la publicación WO 02/054064, que se incorpora en este documento a modo de referencia.

El método para buscar y examinar progestinas específicas de una isoforma de PR acorde con la presente invención se lleva a cabo con primeras y segundas células SK-N-MC transfectadas de forma estable con un plásmido que expresa hPR-A (primeras células) o hPR-B (segundas células) y el gen informante LUC ligado al promotor que responde a hormonas, MTV.

Las células se cultivaron en medio esencial mínimo con sales de Earl (S-MEM, sin L-glutamina, Gibco BRL, N° 21090-022), suplementado con suero fetal bovino 10% (FCS), penicilina 100 U/estreptomicina 100 μ g/ml (Biochrom, N° A2213), L-glutamina 4 mmol/l (Gibco BRL, N° 25030-024), piruvato de sodio 1 mmol/l (Biochrom, N° L0473) y aminoácidos no esenciales 1x (Biochrom, N° K0293) a una temperatura de 37 °C y en una atmósfera de dióxido de carbono 5%.

Para el ensayo de transcripción, las células se sembraron sobre placas de 96 cavidades (2×10^4 células/cavidad) y se cultivaron en el medio descrito previamente, con la excepción que se sustituyó FCS por FCS purificado con carbón 3%. Después de 48 horas, las células fueron puestas en contacto con los compuestos de prueba prediluidas. Para

determinar la actividad agonista, las células se cultivaron en presencia de concentraciones crecientes (10^{-6} a 10^{-11} mol/l) de progestinas de prueba. Como control positivo para la inducción del gen informante las células fueron tratadas con 10^{-6} a 10^{-11} mol/l de R5020 (promegestona). Como control negativo para la inducción del gen informante, se cultivaron células en etanol 1%.

Después de la incubación con las progestinas de prueba durante 24 horas, se retiró el medio y las células se lisaron con 20 μ l de solución amortiguadora de lisis (Sistema de ensayo con luciferasa E 153A, Promega) y con agitación de la placa durante 10 minutos. Después de añadir 30 μ l de reactivo de luciferasa (Sistema de ensayo con luciferasa E 151A + 152A, Promega) dentro de los 30 segundos por placa, se determinó la actividad del producto del gen informante de luciferasa en los lisados celulares utilizando un luminómetro para placas de microtitulación Microlite ML 3000 (Dynatech) en el modo de ciclos.

La evaluación de las respuestas permite obtener la eficacia [%] y la evaluación de los valores EC_{50} permite obtener la potencia [nM]. Los cálculos de la actividad agonista se realizaron de la siguiente manera:

La actividad LUC [%] para los puntos de tiempo medidos se calculó de la siguiente manera:

Activ LUC relativa [%] =

$$100 \times \frac{\text{resp de } 10^{-6} \text{ a } 10^{-11} \text{ mol/l de comp prueba} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

donde CI = 100% de estimulación (R5020, 10^{-7} mol/l)

y CO = 0% de estimulación (etanol, 1%)

Por consiguiente, la eficacia [%] se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{eficacia [\%]} = 100 \times \frac{\text{resp De } 10^{-7} \text{ mol/l de compuesto de prueba} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

La potencia [nM], es decir la EC_{50} , se determinó gráficamente.

Algunos de los resultados para eficacia obtenidos para las diferentes progestinas acordes con la presente invención se muestran más adelante en la tabla @4 Estos resultados demuestran claramente la selectividad de las progestinas de la presente invención, en particular del compuesto ((+)-1) para la isoforma A de PR Por consiguiente, estas progestinas pueden activar selectivamente la transcripción de PR-A con respecto a la transcripción de PR-B Además, estas progestinas también pueden aumentar selectivamente los efectos mediados por PR-A con respecto a los efectos mediados por PR-B Por consiguiente, en tanto en el arte anterior siempre se buscaron progestinas mas potentes, la presente invencion provee una isoforma altamente selectiva del receptor de progesterona, en particular progestinas selectivas para la isoforma A del receptor de progesterona que son adecuadas para actuar selectivamente en determinados tejidos u órganos deseados, preferentemente para activar selectivamente los efectos mediados por PR en tejidos de utero con respecto a los efectos mediados por PR en tejido de mama

Tabla 4

	Eficacia del ago- nismo de PR-A [%]	Eficacia del ago- nismo de PR-B [%]	Δ de efi- cacias de agonismo (A-B)
(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida, ((+)-1)	88,7	25	64
(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((+)-2)	99,2	67,5	32
(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((+)-3)	94	71	23
(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-			

trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((+)-4)	100	82	18
---	-----	----	----

Ejemplo 6 (Actividad anti-uterotrópica en rata)

Los compuestos con actividad estrogénica inducen crecimiento del útero, dando como resultado un incremento en el peso del utero. También inducen un cambio característico en el aspecto del epitelio endometrial indicado por un incremento en la altura del epitelio. Los moduladores de PR contrarrestan la actividad estrogénica por inhibición de la ganancia de peso del utero y de la proliferación de las células epiteliales. Este efecto a menudo se denomina efecto “antiestrogénico funcional”.

Con el fin de evaluar la actividad antiuterotrópica de la progestina mas preferida acorde con la presente invención, es decir, el compuesto ((+)-1), se trataron ratas ovariectomizadas durante 3 días con estradiol 0,3 µg/kg/d (E2) y además con dosis crecientes de ((+)-1) (véase la figura 4). Cada grupo de prueba que se muestra en la figura 4 consiste de 10 ratas, con la excepción de un grupo (véase la figura 4, diagrama inferior, 150 µg/kg de ((+)-1)), indicado con “#”, que consiste de nueve ratas.

Evaluacion

Los cambios en el peso del utero, en la altura epitelial luminal y del estado de proliferación y queratinización de las células de extendidos vaginales sirven como parámetros para la actividad estrogénica. Cuando se combina con ((+)-1), la disminución en la ganancia de peso del útero y en la altura del epitelio luminal estimulada por estrógenos constituyen parámetros de la actividad antiestrogénica (véase la figura 4).

Para el grupo de referencia (tratado con estradiol (E2)), la estimulación del peso del útero y de la altura del epitelio luminal en comparación el control de vehículo se calculó de la siguiente manera:

peso medio (compuesto de referencia) × 100% = % estimulación
peso medio (control con vehículo)

En el ensayo de antiestrógenos, la inhibición del peso del utero o

de la altura del epitelio luminal en comparación con el efecto observado con el compuesto de referencia (estradiol) se calculo de la siguiente manera

% estimulación =

$$\frac{\text{peso medio (comp de prueba)} - \text{peso medio (contr veh)}}{\text{peso medio (comp ref)} - \text{peso medio (contr veh)}} \times 100\%$$

Para los análisis estadísticos, el intervalo de confianza del 95% se calculo usando un software desarrollado por el Departamento de Bioestadística de Schering AG. Los asteriscos indican una diferencia significativa ($p < 0,05$)

Discusión

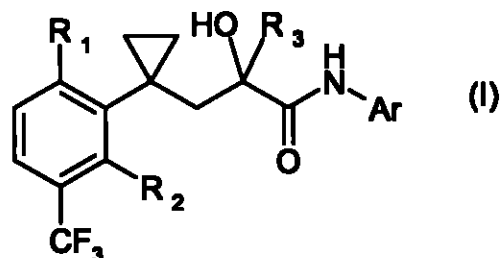
Cuando el compuesto ((+)-1) se administra en combinación con estradiol presenta un fuerte efecto antiestrogénico funcional en términos de una inhibición dependiente de la dosis de la ganancia de peso y de la altura de las células epiteliales del útero como se muestra en la figura 4. Una dosis de 5 µg/kg/d de ((+)-1) muestra un efecto submáximo. El efecto máximo se observa con una dosis de 15 µg/kg/d.

En conclusión, el compuesto ((+)-1) es un modulador de PR con una potente actividad antiestrogénica funcional. La actividad antiuterotrópica del compuesto ((+)-1) tiene lugar en el mismo rango de dosis que la actividad de mantenimiento del embarazo (valor EC_{50} , 12 µg/kg/d). Estos resultados demuestran la gran potencia progestogénica que presenta el compuesto ((+)-1) en el útero.

El valor umbral de la progestina ((+)-1) para la formación de botones terminales y alveolares en las glándulas mamarias es muy alto (véase la figura 3 y la tabla 2), en tanto los efectos sobre el útero ya se observan a una concentración muy baja de ((+)-1) (véase por ejemplo la figura 4 y el ejemplo 6), lo cual demuestra el efecto dissociado del compuesto de esta invención en mama versus útero.

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula general

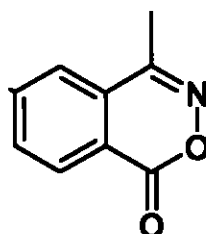


donde

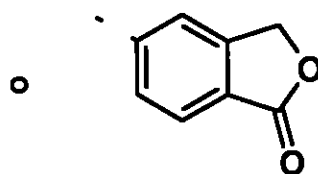
R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, $-H$ o $-F$,

R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$, y

Ar es



(a)



(b).

o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, con la condición que el compuesto no sea 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida

2 (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

3 Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto definido en la reivindicación 1

4 La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 3, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-

propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

5 La composición farmacéutica acorde con las reivindicaciones 3 ó 4, donde la cantidad del compuesto definido en la reivindicación 1 presente en la misma es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 2 mg

6 La composición farmacéutica acorde con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, además comprende 17α -etil estradiol u otro componente estrogénico

7 La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 6, donde la cantidad de 17α -etil estradiol u otro componente estrogénico presente en la misma es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 0,05 mg

8 El compuesto definido en la reivindicación 1, para usar en una terapia

9 (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluoro-metil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, para usar en una terapia

10 El compuesto acorde con las reivindicaciones 8 ó 9, para usar en el control de la fertilidad, una terapia de reemplazo hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos

11 La composición farmacéutica definida en la reivindicación 3, para usar en una terapia

12 Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (+)-5-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, para usar en una terapia

13 La composición farmacéutica acorde con las reivindicaciones 11 ó 12, para usar en el control de la fertilidad, en una terapia de reemplazo hormonal o en el tratamiento de trastornos ginecológicos

14 El uso de uno de los compuestos definidos en la reivindicación 1, que sin embargo incluye el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxí-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida que se excluyó de la reivindicación 1, para la elaboración de un medicamento para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado

15 El uso acorde con la reivindicación 14, donde el primer tejido seleccionado es tejido de útero y el segundo tejido seleccionado es tejido de mama

16 El uso acorde con las reivindicaciones 14 ó 15, para mejorar selectivamente los efectos mediados por progesterona en tejidos de útero con respecto a los efectos mediados por progesterona en tejido de mama

17 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, donde el medicamento se utilizará en el control de la fertilidad, en una terapia de reemplazo hormonal o en el tratamiento de trastornos ginecológicos

18 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, para mejorar selectivamente los efectos antiproliferativos en el utero con respecto a la proliferación y diferenciación de tejido de mama

19 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, donde el compuesto definido en la reivindicacion 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmaceutico

20 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, donde el medicamento solamente se administra por vía oral

21 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, donde la cantidad de compuesto definido en la reivindicacion 1 presente es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 2 mg

22 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, donde el medicamento además comprende 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico

23 El uso acorde con la reivindicacion 22, donde la cantidad de 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico presente es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 0,05 mg

24 El uso acorde con las reivindicaciones 22 ó 23, donde la dosis diaria del compuesto definido en la reivindicación 1 y de 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico que será administrada varían de manera independiente entre si durante el ciclo menstrual femenino

25 El uso de uno de los compuestos definidos en la reivindicación 1 o de la composición farmacéutica definida en la reivindicación 3, como anticonceptivo

26 El uso acorde con la reivindicación 25, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

27 El uso acorde con las reivindicaciones 25 o 26, donde el anticonceptivo se administra por vía oral

28 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, donde el anticonceptivo es un anticonceptivo oral libre de estrógenos

29 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, donde la cantidad de compuesto definido en la reivindicación 1 que se administra es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 2 mg

30 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27 y 29, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 se administra junto con 17 α -etnil estradiol u otro componente estrogénico

31 El uso acorde con la reivindicación 30, donde la cantidad de 17 α -etnil estradiol u otro componente estrogénico administrada es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 0,05 mg

32 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27 y 29 a 31, donde la dosis diaria del compuesto definido en la reivindicación 1 y de 17 α -etnil estradiol u otro componente estrogénico

administrada varían independientemente entre sí durante todo el ciclo menstrual femenino

33 El uso de uno de los compuestos definidos en la reivindicación 1, no obstante, el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionil-amino]-ftalida que se excluyó de la reivindicación 1, para la elaboración de un medicamento para activar selectivamente la transcripción de la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a la transcripción de la isoforma B del receptor de progesterona

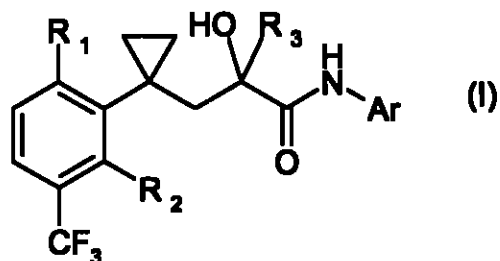
34 El uso acorde con la reivindicación 33, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

35 El uso de uno de los compuestos definidos en la reivindicación 1, no obstante, el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionil-amino]-ftalida que se excluyó de la reivindicación 1, para la elaboración de un medicamento para mejorar selectivamente los efectos mediados por la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a los efectos mediados por la isoforma B del receptor de progesterona

36 El uso acorde con la reivindicación 35, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

RESUMEN

Progestinas no esteroideas de la fórmula general (I)

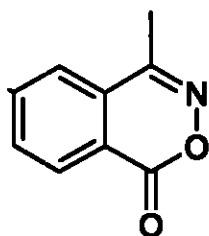


donde

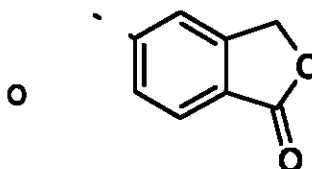
R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, $-H$ o $-F$,

R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$, y

Ar es



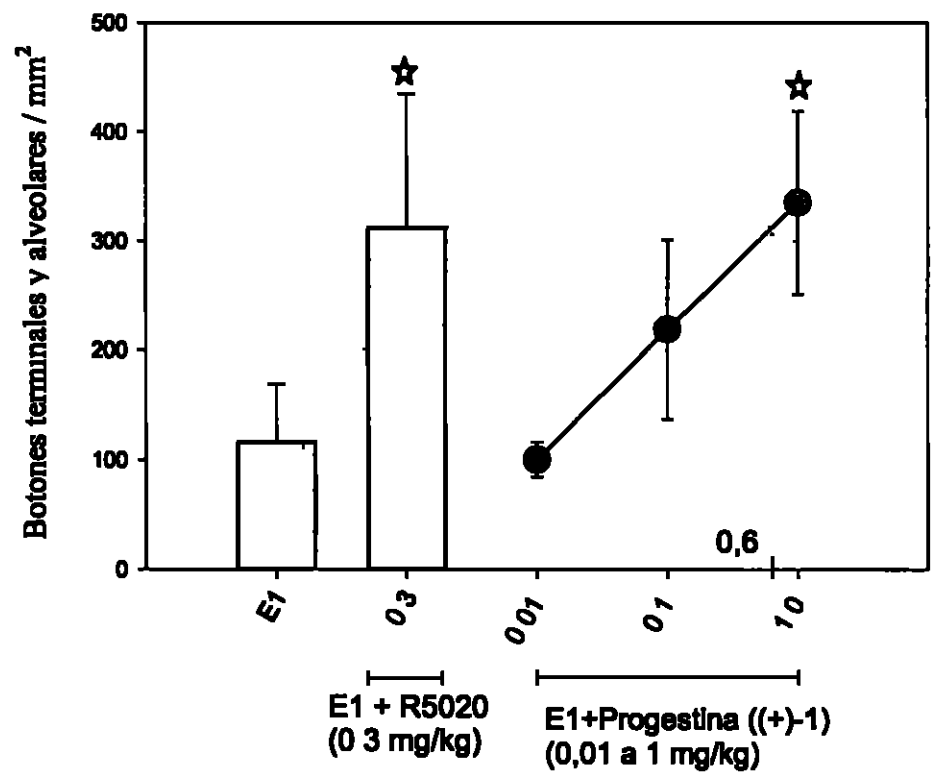
(a)



(b),

o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico. Estas progestinas son adecuadas para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en diferentes tejidos de interés, en particular en tejidos de útero *versus* tejido de mama. Por ello, las progestinas de la presente invención, optativamente en combinación con estrógenos, se pueden utilizar en la contracepción (en particular en los anticonceptivos orales libres de estrógenos), en una terapia de reemplazo hormonal y en el tratamiento de trastornos ginecológicos. La presente invención se relaciona además con métodos para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en diferentes tejidos u órganos de interés.

FIG 1



74

FIG 2

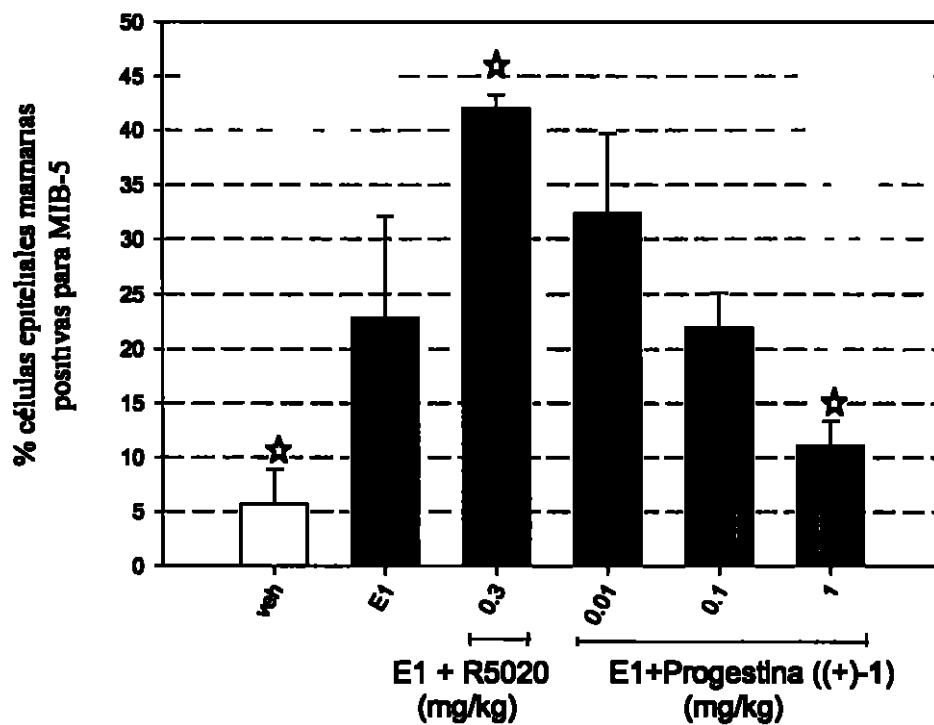


FIG. 3

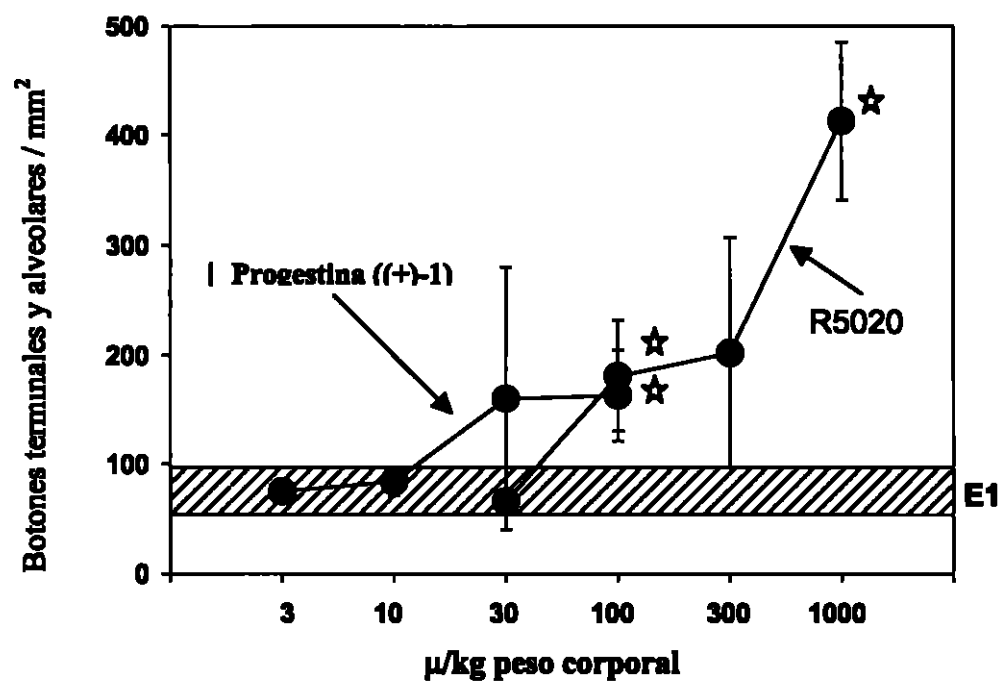
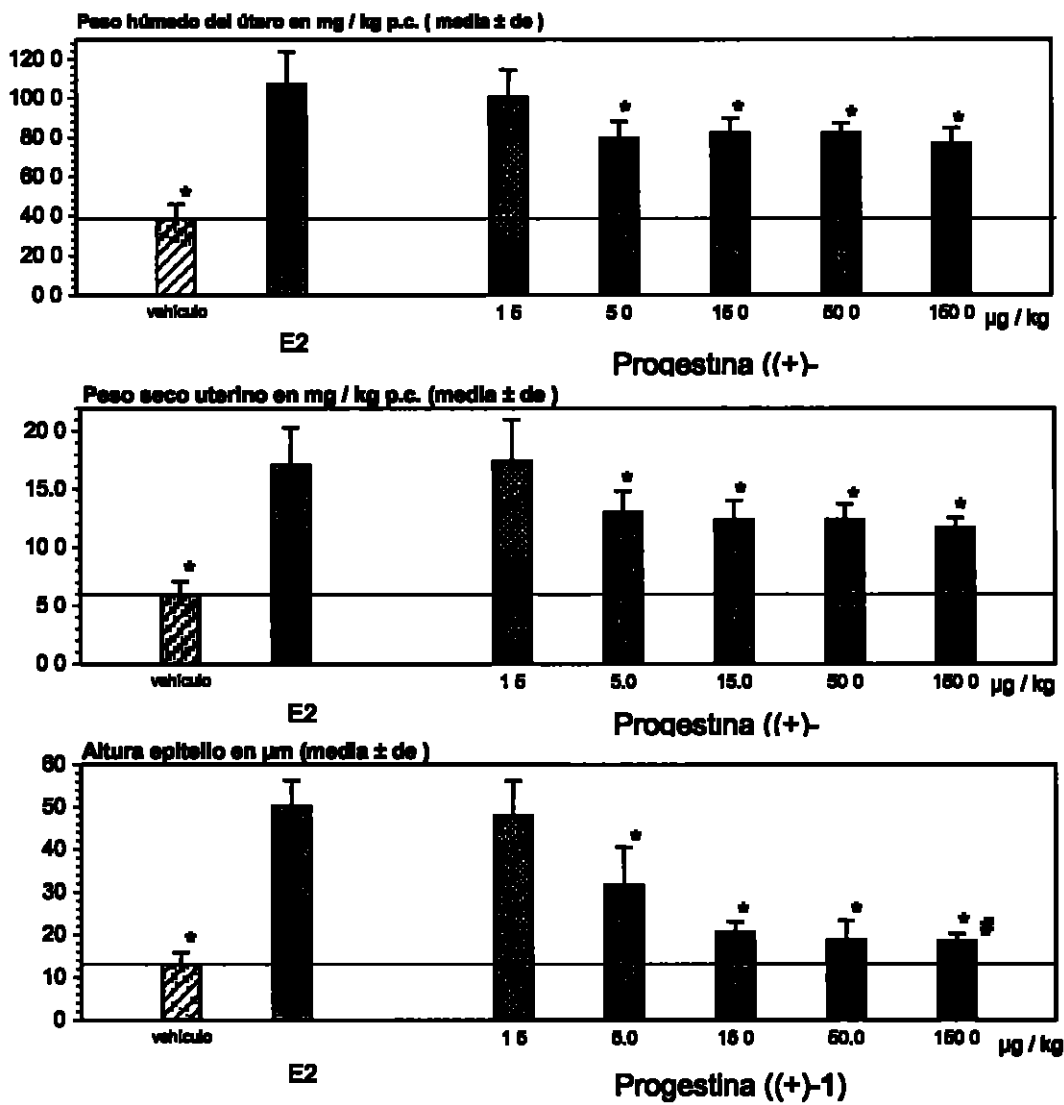
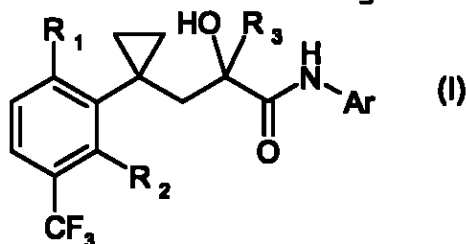


FIG. 4



REIVINDICACIONES *modificadas*

- 1 Un compuesto de la fórmula general

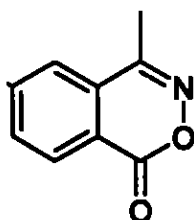


donde

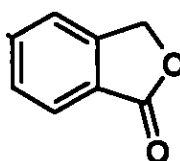
R_1 y R_2 son, independientemente entre sí, -H o -F,

R_3 es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es



(a)



(b),

o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, con la condición que el compuesto no sea 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida

- 2 (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida
o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

- 3 Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto definido en la reivindicación 1

2

4 La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 3, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

5 La composición farmacéutica acorde con las reivindicaciones 3 ó 4, donde la cantidad del compuesto definido en la reivindicación 1 presente en la misma es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 2 mg

6 La composición farmacéutica acorde con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, además comprende 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico

7 La composición farmacéutica acorde con la reivindicación 6, donde la cantidad de 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico presente en la misma es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 0,05 mg

8 El compuesto definido en la reivindicación 1, para usar en una terapia

9 (+)-5-{2-hidroxí-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluoro-metil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, para usar en una terapia

10 El compuesto acorde con las reivindicaciones 8 ó 9, para usar en el control de la fertilidad, una terapia de

reemplazo hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos, por ejemplo endometriosis

11 La composición farmacéutica definida en la reivindicación 3, para usar en una terapia

12 Una composición farmacéutica que comprende el compuesto (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico, para usar en una terapia

13 La composición farmacéutica acorde con las reivindicaciones 11 ó 12, para usar en el control de la fertilidad, en una terapia de reemplazo hormonal o en el tratamiento de trastornos ginecológicos, por ejemplo endometriosis

14 El uso de uno de los compuestos definidos en la reivindicación 1, que sin embargo incluye el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida que se excluyó de la reivindicación 1, para la elaboración de un medicamento para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado

15 El uso acorde con la reivindicación 14, donde el primer tejido seleccionado es tejido de útero y el segundo tejido seleccionado es tejido de mama

16 El uso acorde con las reivindicaciones 14 ó 15, para mejorar selectivamente los efectos mediados por progesterona en tejidos de útero con respecto a los efectos mediados por progesterona en tejido de mama

17 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, donde el medicamento se utilizará en el control de la fertilidad, en una terapia de reemplazo hormonal o en el tratamiento de trastornos ginecológicos, por ejemplo endometriosis

18 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, para mejorar selectivamente los efectos antiproliferativos en el útero con respecto a la proliferación y diferenciación de tejido de mama

19 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

20 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, donde el medicamento solamente se administra por vía oral

21 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, donde la cantidad de compuesto definido en la reivindicación 1 presente es tal que la dosis diaria com-

prende entre 0,01 y 2 mg

22 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, donde el medicamento además comprende 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico

23 El uso acorde con la reivindicación 22, donde la cantidad de 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico presente es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 0,05 mg

24 El uso acorde con las reivindicaciones 22 ó 23, donde la dosis diaria del compuesto definido en la reivindicación 1 y de 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico que será administrada varían de manera independiente entre sí durante el ciclo menstrual femenino

25 El uso de uno de los compuestos definidos en la reivindicación 1 o de la composición farmacéutica definida en la reivindicación 3, como anticonceptivo

26 El uso acorde con la reivindicación 25, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

27 El uso acorde con las reivindicaciones 25 ó 26, donde el anticonceptivo se administra por vía oral

28 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, donde el anticonceptivo es un anticonceptivo

oral libre de estrógenos

29 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, donde la cantidad de compuesto definido en la reivindicación 1 que se administra es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 2 mg

30 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27 y 29, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 se administra junto con 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico

31 El uso acorde con la reivindicación 30, donde la cantidad de 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico administrada es tal que la dosis diaria comprende entre 0,01 y 0,05 mg

32 El uso acorde con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27 y 29 a 31, donde la dosis diaria del compuesto definido en la reivindicación 1 y de 17 α -etinil estradiol u otro componente estrogénico administrada varían independientemente entre sí durante todo el ciclo menstrual femenino

33 El uso de uno de los compuestos definidos en la reivindicación 1, no obstante, el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida que se excluyó de la reivindicación 1, para la elaboración de un medicamento para activar selectivamente la transcripción de la isoforma A del recep-

tor de progesterona con respecto a la transcripción de la isoforma B del receptor de progesterona

34 El uso acorde con la reivindicación 33, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

35 El uso de uno de los compuestos definidos en la reivindicación 1, no obstante, el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionilamino]-ftalida que se excluyó de la reivindicación 1, para la elaboración de un medicamento para mejorar selectivamente los efectos mediados por la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a los efectos mediados por la isoforma B del receptor de progesterona

36 El uso acorde con la reivindicación 35, donde el compuesto definido en la reivindicación 1 es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida o un derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico

PCT REQUEST

SCH10394PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.09.2003 09:22:27 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/EP 0 3 / 0 2 4 4 1
0-2	International Filing Date	1 0. 03. 03 (1 0 MAR 2003)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION
0-4	Form PCT/ROH01 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2 92 (updated 01 01 2003)
0-5	Petition	
	The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	SCH10394PCT
I	Title of invention	NON-STEROIDAL PROGESTINS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	SCHERING AG
II-5	Address	Müllerstraße 178 D-13353 Berlin Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	SCHMIES, Norbert
III-1-5	Address	Alt-Wittenau 38G D-13437 Berlin Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

8CH10394PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.03.2003 03:22:27 PM

II-2	Applicant and/or inventor	
II-2-1	This person is:	applicant and inventor
II-2-2	Applicant for	US only
II-2-4	Name (LAST First)	LEHMANN, Manfred
II-2-6	Address:	Lutherstr 13 D-12305 Berlin Germany
II-2-8	State of nationality	DE
II-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST First)	FUEHRMANN, Ulrike
III-3-6	Address:	Charlottenburger Ufer 4 D-10587 Berlin Germany
III-3-8	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST First)	MUHN, Peter
III-4-6	Address:	Markgrafenstr 61 D-13465 Berlin Germany
III-4-8	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST First)	HEGELE-KARTUNG, Christa
III-5-6	Address:	Wollenbeck 101 D-45470 Mülheim/Ruhr Germany
III-5-8	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DE
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST First)	KLOTZBÜCHER, Michael
III-6-6	Address:	Plantagenstr 8 D-Berlin 13347 Germany
III-6-8	State of nationality	DE
III-6-7	State of residence	DE

3/8

PCT REQUEST

SCH10304PCT

Original (for SUBMISSION) printed on 10.03.2003 03:22:27 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/they have been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & FOHLMAN
IV-1-2	Address	Triftstrasse 13 D-80538 München Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49 (89) 2102960
IV-1-4	Facsimile No.	+49 (89) 21029633
IV-1-5	e-mail	info@df-mp.com
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP GN GM KE LS MW MX SD SL SE TE UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Nairobi Protocol and of the PCT EA AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT, RO⁴ OA BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AE BA BB BG BR BY BE CA CH LI CN CO CR CU CE DE DK DM DE EC EE ES FI GB GD GE GH GI HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KE LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NI NO NE OM PE PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TE UA UG US UE VC VN YU ZA ZM ZW & NJ⁴

PCT REQUEST

SCH10004PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.03.2003 03:22:27 PM

V-6	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1 V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 10 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	11 March 2002 (11 03 2002)
VI-1-2	Number	02005530 7
VI-1-3	Regional Office	EP
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	11 March 2002 (11 03 2002)
VI-2-2	Number	60/363,044
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VII	Declarations	Number of declarations
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	1
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

PCT REQUEST

SCH10304PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.03.2003 03:22:27 PM

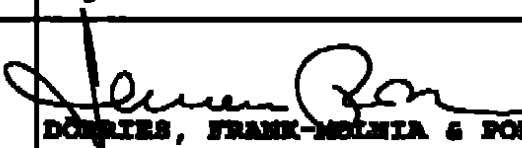
VII-1.1	Declaration: Identity of the Inventor	
	Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	in relation to this international application
	Name: Address:	SCHMEES, Norbert of Alt-Wittenau 38G D-13437 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	LEHMANN, Manfred of Lutherstr 13 D-12305 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	FORDUHN, Ulrike of Charlottenburger Ufer 4 D-10587 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	MUEH, Peter of Markgrafenstr 61 D-13465 Berlin Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	HEUBLE-HARRUNG, Christa of Wollanbeck 101 D-45470 Muhlheim/Ruhr Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name: Address:	KLOTZBUCHER, Michael of Plantagenstr 8 D-Berlin 13347 Germany is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	This declaration is made for the purpose of	all designations

6/6

PCT REQUEST

8CH10394PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 10.03.2003 02:22:27 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	62	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EXABST00 TXT
IX-6	Drawings	4	-
IX-7	TOTAL	79	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no 42894	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-30	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	DOMPTES, FRANK-MOLNIA & FOHLMAN	
X-1-2	Name of signatory	Sandra Pohlman	
X-1-3	Capacity	Solicitor (England & Wales), Legal Practitioner No 157080	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	10.03.03	(10.03.2003)
10-2	Drawings:	✓	
10-2-1	Received		
10-2-2	Not received		
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application		
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)		
10-5	International Searching Authority	ISA/EP	
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT		From the INTERNATIONAL BUREAU	
NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY (PCT Rule 24.2(a))		To	
		Deadline	
		DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & POHLMAN	
		Triftstrasse 13	
		80638 München	
		Germany	
		RECEIVED	
		25 April 2003	
		cf mn	
		Döries Frank Molnia & Pohlman	
		Pat & Trademarks Design	
		München	
Date of mailing (day/month/year) 14 April 2003 (14.04.03)		IMPORTANT NOTIFICATION	
Applicant's or agent's file reference SCH10394PCT		International application No. PCT/EP03/02441	
The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants: SCHERING AG (for all designated States except US) SCHMEES, Norbert et al (for US) International filing date 10 March 2003 (10.03.03) Priority date(s) claimed 11 March 2002 (11.03.02) 11 March 2002 (11.03.02) Date of receipt of the record copy by the International Bureau 04 April 2003 (04.04.03) List of designated Offices AP GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW EA AM,AZ,BY,KG KZ,MD,RU TJ TM EP AT BE BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR OA BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG National AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN, TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW			
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Thomas ROCHAIX (Fax 338 8970)	
Facsimile No. (41-22) 338 89 70		Telephone No. (41 22) 338 8386	
Form PCT/IB/301 (April 2002)			
005684881			

Continuation of Form PCT/IB/301
NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 14 April 2003 (14 04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SCH10394PCT	International application No. PCT/EP03/02441

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to

- ☒ time limits for entry into the national phase see updated Important Information (as of April 2002)
- ☐ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority

ANNEX TO FORM PCT/IB/301

International application No.
PCT/EP03/02441

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 38 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 38(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001 pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.8(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.8(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.8(a) before the expiration of 18 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 18-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 18-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 18-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:	Deadline
RECEIVED	
DÖRRIES, FRANK-MOLNIA & BOHLMAN Triftstrasse 13 80538 München Germany	
12. Mai 2003	
df-mp Dörries Frank-Molnia & Puhlman Patents Trademarks Designs	
Reminder	

Date of mailing (day/month/year) 28 April 2003 (28.04.03)	
Applicant's or agent's file reference ~~SECRET~~	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/02441	International filing date (day/month/year) 10 March 2003 (10.03.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 March 2002 (11.03.02)
Applicant SCHERING AG et al	

- 1 The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR" in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
- 2 This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- 3 An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 4 The letters "NR" appearing in the right-hand column denotes a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau as provided by Rule 17 1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 Marc 2002 (11.03.02)	02006590.7	EP	17 Apr 2003 (17.04.03)
11 Marc 2002 (11.03.02)	80/383,044	US	11 Apr 2003 (11.04.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8870)
Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Telephone No. (41-22) 338 8385

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SCH10894PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/18)	
International application No. PCT/EP 03/02441	International filing date (day/month/year) 10 03.2003	Priority date (day/month/year) 11 03.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/365			
Applicant SCHERING AG et al			
1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38. 2 This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of 6 sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items. I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 13.10 2003		Date of completion of this report 03.08.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel +49 89 2369 0 Tlx 823850 epmu d Fax +49 89 2369 4465		Authorized Officer Cortés J Telephone No +49 89 2369-8206 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No **PCT/EP 03/02441****I. Basis of the report**

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*)

Description, Pages

1-62 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 received on 02.07.2004 with letter of 02.07.2004

Claims, Pages

63-68 received on 02.07.2004 with letter of 02.07.2004

Drawings, Sheets

14-44 as originally filed

- 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language. which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b))
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b))
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
- ☐ filed together with the international application in computer readable form
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 03/02441

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c))
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)
- 6 Additional observations, if necessary
see separate sheet

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 25-32
because:
☒ the said international application, or the said claims Nos. 25-32 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)
see separate sheet
☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed
☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- 2 A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2,4,9,12,19,20 33,35,36
	No: Claims	1,3,5-8,10-11 13-18,20-25,27-32,34
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-24,33-36
	No: Claims	

18-SEP-2004 10 45

SCHERING AG PATENTE

+49 30 46812858 S 04

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No **PCT/EP 03/02441**

2. Citations and explanations**see separate sheet**

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No **PCT/EP 03/02441**
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Re Item I

Basis of the opinion

The amended claims 10, 13 and 17 filed with the letter of 02 07 2004 comply with the requirements of Article 41(2) PCT, since they do not extend beyond the content of the application as filed

The basis for the amended passage "for example endometriosis" can be found e.g. on page 19, line 22 of the description as originally filed

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 25-32 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion with regard to the industrial applicability will be formulated for these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT)

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents

- D1 WO-A-9854159 (SCHERING AG (DE)) 3 december 1998 (03-12-98), cited by the Applicant
- D2 WO-A-0210143 (SCHERING AG (DE)) 7 february 2002 (07-02-2002), cited by the Applicant

Novelty (Article 33(2) PCT)

Both of the documents D1 and D2 generically disclose the claimed group of compounds (D1/D2 e.g. claim 1)

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No. PCT/EP 03/02441
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

As D1 discloses preferred generic groups which overlap with the present claim 1 (D1 e.g. formula of table 7, page 38) as well as a specific example which would fall under the present scope if it was not disclaimed by a proviso (D1 e.g. example 20, page 39), the subject matter of the present claim 1 is not a novel selection of D1

Consequently, the subject-matter of claims 1, 3, 5-8, 10-11, 13-18, 20-25, 27-32, 34 is not novel in view of D1

The present compounds are a novel selection of the generic group disclosed in D2, the new structural feature being the CF₃-substitution in 3-position of the phenyl (D2 e.g. compounds 24-26, table 6, page 72)

In his letter of 02.07.2004 the Applicant seems to share the Examiner's opinion that the subject matter of present claim 1 is encompassed by the generic disclosure of D1 (D1 e.g. claim 1), that it overlaps with preferred generic formulae of D1 (D1 e.g. formula of table 7, page 38) and that D1 discloses a specific example which would be encompassed by the present generic formula (I) of claim 1, if it was not specifically disclaimed by a proviso (D1 e.g. example 20, page 39)

However, the Applicant disagrees in the Examiner's assessment that the present application lacks novelty in view of D1

In principle it is not possible to establish novelty for a generic group by specifically disclaiming a prior art compound, if the relevant prior art document discloses a generic group which overlaps with the claimed generic group as well as a specific example encompassed by the prior art generic group and the claimed generic group, as is the case in the present application. The generic group of the present claim 1 does not contain any structural contribution to the prior art, since all structural features are covered e.g. by the cited generic formula and the example in D1

It is noted that the Applicant has failed to identify any new structural features, new combinations of known substituents or any new structural information (like e.g. a new substitution pattern), which could represent a structural contribution to D1. This is not surprising, since, as already explained, the present claim 1 does not seem to contain any such distinctive features

INTERNATIONAL PRELIMINARY International application No. **PCT/EP 03/02441**
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 discloses a generic group which encompasses the present compounds as well as the alleged progesterone receptor modulating activity and the claimed medical uses (D1 e.g. pages 9-14). D1 further discloses the compound which has been disclaimed in the present claim set. D1 can be regarded as closest prior art.

The problem of the invention was the provision of new compounds with an uterus/breast selective progesterone receptor modulating activity for use in fertility control, hormone replacement therapy and in the treatment of gynecological disorders (present description e.g. page 1, lines 12-23 and page 53, table 2).

Since D1 does neither address the specific problem of uterus/breast-selectivity nor suggests such a selectivity, the present invention is based on an inventive step.

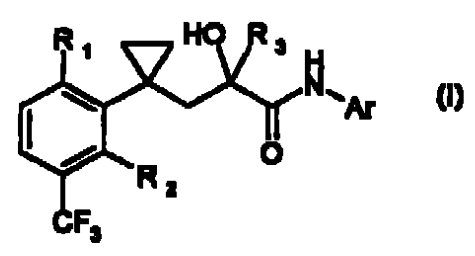
Clarity (Article 6 PCT)

The amended claims 10, 13 and 17 contravene Article 8 and Rule 9 (iv) PCT. The amended passage "for example endometriosis" is not limiting and therefore ambiguous and superfluous.

International Application No. PCT/EP03/02441
 Applicant: Schering AG
 Our reference: SCH10394PCT
 Date: July 2, 2004

CLAIMS

1 A compound of the general formula

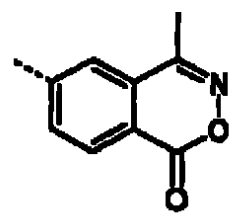


wherein

R_1 and R_2 are independently of each other -H or -F,

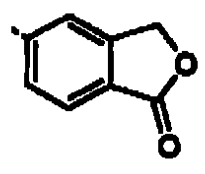
R_3 is -CH₃ or -CF₃, and

Ar is



(a)

or



(b),

or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof,

with the proviso that the compound is not 5-[3-[1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide.

SCHERING AG

- 2 (+)-5-(2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof
- 3 A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in claim 1
- 4 The pharmaceutical composition according to claim 3, wherein the compound as defined in claim 1 is (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof.
- 5 The pharmaceutical composition according to claims 3 or 4, wherein the compound as defined in claim 1 is present in an amount such that the daily dose is 0.01 to 2 mg.
- 6 The pharmaceutical composition according to any one of claims 3 to 5, further comprising 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component.
- 7 The pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component is present in an amount such that the daily dose is 0.01 to 0.05 mg
- 8 A compound as defined in claim 1 for use in therapy
- 9 (+)-5-(2-Hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoro-methyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof for use in therapy
- 10 The compound according to claims 8 or 9 for use in fertility control, hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders, for example endometriosis.

- 11 A pharmaceutical composition as defined in claim 3 for use in therapy
- 12 A pharmaceutical composition comprising (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof for use in therapy
- 13 The pharmaceutical composition according to claims 11 or 12 for use in fertility control, hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders, for example endometriosis.
- 14 Use of a compound as defined in claim 1, however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide excluded from claim 1, for the manufacture of a medicament for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in a first selected tissue with respect to a second selected tissue.
- 15 The use according to claim 14, wherein the first selected tissue is uterine tissue and the second selected tissue is breast tissue.
- 16 The use according to claims 14 or 15 for selectively enhancing progesterone mediated effects in uterine tissue with respect to progesterone mediated effects in breast tissue.
- 17 The use according to any one of claims 14 to 16, wherein the medicament is for use in fertility control, hormone replacement therapy or the treatment of gynecological disorders, for example endometriosis.

- 18 The use according to any one of claims 14 to 17 for selectively enhancing antiproliferative effects in the uterus with respect to proliferation and differentiation of breast tissue
- 19 The use according to any one of claims 14 to 18, wherein the compound as defined in claim 1 is (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5- α -fluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof.
20. The use according to any one of claims 14 to 19, wherein the medicament is administered orally
- 21 The use according to any one of claims 14 to 20, wherein the compound as defined in claim 1 is present in an amount such that the daily dose is 0.01 to 2 mg.
22. The use according to any one of claims 14 to 21, wherein the medicament further comprises 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component.
- 23 The use according to claim 22, wherein the 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component is present in an amount such that the daily dose is 0.01 to 0.05 mg
24. The use according to claims 22 or 23, wherein the daily doses of the compound as defined in claim 1 and the 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component to be administered vary independently of each other over the female menstrual cycle
- 25 Use of a compound as defined in claim 1 or a pharmaceutical composition as defined in claim 3 as a contraceptive

Patent No. 1 999 999

26. The use according to claim 25, wherein the compound as defined in claim 1 is (+)-5-{2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino}-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof.
- 27 The use according to claims 25 or 26, wherein the contraceptive is administered orally
- 28 The use according to any one of claims 25 to 27, wherein the contraceptive is an estrogen-free oral contraceptive.
- 29 The use according to any one of claims 25 to 28, wherein the compound as defined in claim 1 is administered at an amount such that the daily dose is 0.01 to 2 mg.
- 30 The use according to any one of claims 25 to 27 and 29, wherein the compound as defined in claim 1 is accompanied by 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component.
- 31 The use according to claim 30, wherein the 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component is administered at an amount such that the daily dose is 0.01 to 0.05 mg.
32. The use according to any one of claims 25 to 27 and 29 to 31, wherein the daily doses of the compound as defined in claim 1 and the 17 α -ethinyl estradiol or another estrogen component to be administered vary independently of each other over the female menstrual cycle.
- 33 Use of a compound as defined in claim 1, however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide excluded from claim 1, for the manufacture of a

medicament for selectively activating progesterone receptor isoform A transcription with respect to progesterone receptor isoform B transcription

34. The use according to claim 33, wherein the compound as defined in claim 1 is (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof.
- 35 Use of a compound as defined in claim 1, however including the compound 5-[3-{1-(3-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluoromethyl-propionylamino]-phthalide excluded from claim 1, for the manufacture of a medicament for selectively enhancing progesterone receptor isoform A mediated effects with respect to progesterone receptor isoform B mediated effects
36. The use according to claim 35, wherein the compound as defined in claim 1 is (+)-5-(2-hydroxy-3-[1-(2-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluoromethyl-propionylamino)-phthalide or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof.

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)**

Referencia del Solicitante o Agente SCH10394PCT	Ver notificación sobre envío del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416) PROCEDER	
Referencia Internacional PCT/EP 03/02441	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 10 03 2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 11 03 2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A61K31/385		
Solicitante SCHERING AG et al		

1	Este Informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional y según el artículo 36, es enviado al solicitante
2	Este INFORME comprende en total 7 hojas incluida esta carátula ☒ Además este Informe posee ANEXOS estos se tratan de hojas con descripciones reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este Informe y/u hojas con correcciones llevadas a cabo por este organismo (ver regla 70 16 y sector 607 de las Instrucciones administrativas de PCT) Estos anexos comprenden en total 6 hojas
3	Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos I ☒ Fundamentos del Informe II ☐ Prioridad III ☒ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad actividad inventiva y aplicabilidad industrial IV ☐ Uniformidad insatisfactoria de la invención IV ☒ Determinación fundada según la regla 68 2 a)ii) desde el punto de vista de la novedad de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación VI ☐ Antecedentes definidos citados VII ☐ Defectos definidos de la Solicitud Internacional VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la solicitud 13 10 2003	Fecha de confección de este Informe 03 08 2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2369-0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2369-4485	Funcionario Apoderado Cortés J Tel +49 89 2369-8208

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(enero 2004)

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional PCT/EP 03/02441

I Fundamentos del Informe

- 1 Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo receptor como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan a este informe pues no contienen modificaciones (reglas PCT 70 16 y 70 17)*)

Descripción, páginas

- 1 - 62 en el texto presentado originalmente

Reivindicaciones, N°

- 1 - 36 recibidas el 02 07 2004 con carta del 02 07 2004

Reivindicaciones, páginas

- 63 - 68 recibidas el 02 07 2004 con carta del 02 07 2004

Dibujos, páginas

- 1/4 - 4/4 en el texto presentado originalmente

- 2 Desde el punto de vista del idioma todos los componentes mencionados anteriormente estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en la misma en tanto bajo este punto no se indique otra cosa

Los componentes estaban disponibles para el organismo en el siguiente idioma que es

- ☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según regla 23 1 b))
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (según regla 48 3 b))
- ☐ el idioma de la traducción presentada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55 2 y/o 55 3)

- 3 Desde el punto de vista de la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que

- ☐ está contenido por escrito en la solicitud internacional
- ☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional

**INFORME EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Referencia Internacional PCT/EP 03/02441

- ☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo
- ☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo
- ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación
- ☐ la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computación se corresponden con el protocolo de secuencias escrito

4 Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación

- ☐ Descripción, páginas
- ☐ Revindicaciones N°
- ☐ Ilustraciones, páginas

5 ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en cuenta (algunas de) las modificaciones dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos indicados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70 2(c))

(Con respecto de las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones, estas deben ser indicadas en el punto 1, las mismas deben ser adjuntadas a este informe)

6 Otras observaciones adicionales, si es necesario

Ver hoja adjunta

III No determinación de opinión con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
1- Las cuestiones acerca de si la presente invención aparenta ser novedosa involucra actividad inventiva (no obvia) o es de aplicabilidad industrial no fue examinada con respecto a

☐ la Solicitud Internacional completa

☒ las reivindicaciones N° 25 – 32

porque

☒ la solicitud mencionada o las reivindicaciones mencionadas N° 25 – 32 se refieren, con respecto a la aplicabilidad industrial (regla PCT 67 1(iv)), al siguiente contenido que no requiere un Examen Preliminar Internacional (*específicamente*)

ver hoja adjunta

Formulario PCT/IPEA/409 (enero 2004)

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional PCT/EP 03/02441

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indicar abajo los elementos en particular*) o las reivindicaciones N° mencionadas son tan poco claras que no se puede formar una opinión coherente (*específicamente*)
 - ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones N° mencionadas están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede formar una opinión coherente
 - ☐ no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para las reivindicaciones N°
- 2 no se puede llevar a cabo un Examen Preliminar Internacional debido a anomalías en la lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el standard provisto en el anexo C de las instrucciones administrativas

- ☐ la forma escrita no está disponible o no cumple con el standard
- ☐ la forma legible por computadora no está provista o no cumple con el standard

V Determinación fundada según la regla 35(2), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad Industrial, documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1 Determinación

Novedad (N)	Si reivindicaciones	2,4,9,12,19,26 33 35,36
	No reivindicaciones	1,3,5-8,10-11,13-18,20-25,27-32 34
Actividad inventiva (IS)	Si reivindicaciones	1-36
	No reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si reivindicaciones	1-24,33-36
	No reivindicaciones	

2 Documentación y aclaraciones

Ver hoja adjunta

**INF RME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
HOJA ADJUNTA**

Referencia Internacional PCT/EP 03/02441

Con respecto al punto I

Fundamentos de la opinión

Las reivindicaciones 10, 13 y 17 modificadas presentadas con la carta del 02 07 2004 cumplen con los requisitos del artículo PCT 41(2), puesto que las mismas no se extienden más allá del contenido de la solicitud

La base del pasaje modificado "por ejemplo endometriosis" puede ser encontrada por ejemplo en la página 19, renglón 22 de la descripción presentada originalmente

Con respecto al punto III

No determinación de opinión con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 25 – 32 se refieren al tema considerado cubierto por este Organismo mediante los requisitos de la regla PCT 67 1(iv) En consecuencia no se expresa ninguna opinión acerca de estas reivindicaciones con respecto a la aplicabilidad Industrial (artículo PCT 34(4)(a)(i))

Con respecto al punto V

Determinación fundada según la regla 66 2(a)(ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad Industrial, documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO-A-9854159 (SCHERING AG DE)) 3 de diciembre de 1998 (03-12-1998) mencionado por el solicitante

D2 WO-A-0210143 (SCHERING AG DE)) 7 de febrero de 2002 (07-02-2002), mencionado por el solicitante

Novedad (artículo PCT 33(2))

Los dos documentos D1 y D2 revelan genéricamente el grupo de compuestos reivindicados (D1/D2 por ejemplo, reivindicación 1)

Como D1 revela tanto grupos genéricos preferidos que se superponen con la reivindicación 1 de la presente (D1 por ejemplo, fórmula de la tabla 7, página 38) como un ejemplo específico que puede caer bajo el ámbito de la presente si no es declinado mediante una cláusula (D1 por ejemplo, ejemplo 20, página 39)), el tema de la reivindicación 1 de la presente no es una selección novedosa de D1

En consecuencia, el tema de las reivindicaciones 1, 3 5-8, 10-11 13-18 20-25, 27-32 34 no es novedoso desde el punto de vista de D1

Los compuestos presentes constituyen una nueva selección del grupo genérico revelado en D2 la nueva conformación estructural consistente en la sustitución de CF₃ en posición 3 del fenilo (D2 por ejemplo, compuestos 24-26, tabla 6, página 72)

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
HOJA ADJUNTA**

Referencia Internacional PCT/EP 03/02441

En su carta del 02 07 2004, el solicitante parece compartir la opinión del examinador, en la cual el tema de la reivindicación 1 de la presente está ceñido a la revelación genérica de D1 (D1 por ejemplo reivindicación 1), que se superpone con la fórmula genérica preferida de D1 (D1 por ejemplo fórmula de la página 7 página 38), y que D1 revela un ejemplo específico que puede estar ceñido a la fórmula genérica (I) de la reivindicación 1 de la presente, si no se declina específicamente de ella mediante una cláusula (D1 por ejemplo, ejemplo 20 página 39)

Sin embargo, el solicitante no concuerda con la aseveración del examinador de que la presente solicitud carece de novedad desde el punto de vista de D1

Principalmente, no es posible establecer una novedad para un grupo genérico declinando específicamente un compuesto del estado de la técnica si el documento relevante del estado de la técnica revela un grupo genérico que se superpone con el grupo genérico reivindicado, así como un ejemplo específico ceñido al grupo genérico del estado de la técnica y al grupo genérico reivindicado, como es el caso en la presente solicitud. El grupo genérico de la presente reivindicación 1 no contiene ninguna contribución estructural al estado de la técnica pues todas sus conformaciones estructurales están cubiertas, por ejemplo por la fórmula genérica mencionada y el ejemplo de D1

Se hace notar que el solicitante no ha identificado ninguna nueva conformación estructural ninguna nueva combinación de sustituyentes conocidos o cualquier nueva información estructural (como, por ejemplo, un nuevo modelo de sustitución) que pueda representar un aporte estructural a D1. Esto no sorprende, puesto que, como fuera explicado oportunamente, la reivindicación 1 de la presente no parece contener ninguna de tales conformaciones distintas

Actividad inventiva (artículo PCT 33(3))

D1 revela un grupo genérico que cite los compuestos de la presente así como la actividad moduladora del receptor de progesterona alegada y los usos medicinales reivindicados (D1 por ejemplo, páginas 9- 14). D1 revela además el compuesto que fue declinado en el juego de reivindicaciones de la presente. D1 puede ser considerado el estado de la técnica más cercano

El objetivo de la invención era la provisión de nuevos compuestos con una actividad moduladora del receptor de progesterona selectiva para útero / mama destinado a ser utilizado en control de fertilidad, terapia de reemplazo de hormonas y tratamiento de desórdenes ginecológicos (descripción de la presente por ejemplo, página 1, renglones 12 – 23 y página 53, tabla 2)

Puesto que D1 no expresa el objetivo específico de la selectividad útero / mama ni sugiere tal selectividad, la presente invención está basada en una actividad inventiva

Claridad (artículo PCT 6)

La reivindicaciones 10, 13 y 17 modificadas contravienen el artículo PCT 6 y la regla PCT 9(iv). El pasaje modificado "por ejemplo, endometriosis" no es limitante y por lo tanto, ambiguo y superfluo

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de Identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04100299 00000000 Folios 201
Fecha (AMB): 2004-10-07 15:35 38
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
SCHERING AG

Oficio N° **10062**

ASUNTO

Radicación N°	04-100299
Solicitud internacional	PCT/EP03/02441
Fecha inicio fase nacional	2004-10-11
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k Decisión 486)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
29 OCT 2004
202063