



Industria

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-163077- -00000-0000

Fecha: 2012-09-20 15:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA ADMINISTRACIÓN NO TÓXICA DE ANTIPROGESTINAS

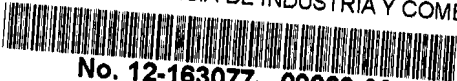
51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07J 41/00

71. SOLICITANTE: REPROS THERAPEUTICS INC.

DOMICILIO: Texas, Estados Unidos de América

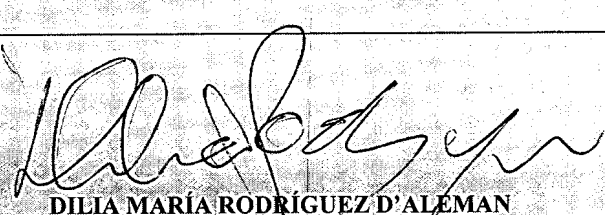
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-163077- -00000-0000 Fecha: 2012-09-20 15:02:01 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 63 ación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/062068	Fecha 23 de Diciembre de 2010
Publicación Internacional No.		WO 2011/119194 A1	Fecha 29 de Septiembre de 2011
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA ADMINISTRACIÓN NO TÓXICA DE ANTIPROGESTINAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07J 41/00		
5	SOLICITANTE(S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
REPROS THERAPEUTICS INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 2408 Timberloch Place, Suite B-7 The Woodlands,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: Texas 77380,		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. PODOLSKI,		Joseph, S.	Estadounidense
2. WIEHLE,		Ronald, D.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Texas 77381,	The Woodlands,	3 Pebble Hollow Court,
2. Estados Unidos de América	Texas 77059,	Houston,	13903 Viewfield Court,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS	Colombia	ELECTRÓNICO	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América	US	61/316.263	2010/03/22

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 12-95608 12-95807	Fecha 17/09/2012 18/09/2012
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 49		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 23		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 4		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

CAMPO DE LA INVENCION

ORIGEN DE LA INVENCION

[000004] Las antiprogestinas, compuestos que inhiben la acción de la progesterona, tiene un potencial considerable para su uso en la regulación farmacológica de la fertilidad y diversas afecciones y enfermedades, como el cáncer del seno y la endometriosis. La primera antiprogestina informada, mifepristona (RU 486), es uno entre un número de derivados de la 19-nortestosterona con fuerte afinidad por la progesterona y los receptores de

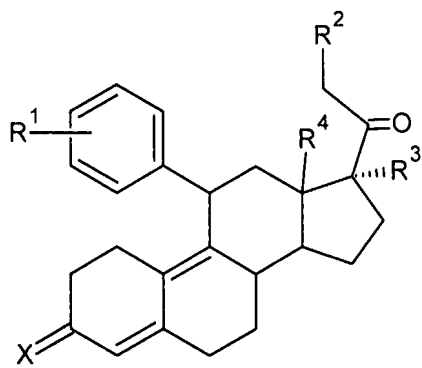
000002

glucocorticoides, y con actividad antiprogestacional y antiglucocorticoide. También se han sintetizado diversas antiprogestinas basadas en la cadena principal 19-norprogesterona.

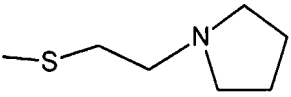
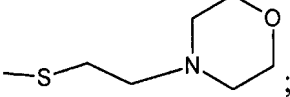
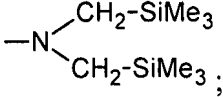
[00005] Varios inconvenientes están asociados con el uso de antiprogestinas conocidas, lo que hace que no sean ideales para la administración crónica. Si pudieran mejorarse estas y otras limitaciones asociadas con el tratamiento con antiprogestinas, se obtendría un avance significativo en el tratamiento de los trastornos dependientes de hormonas.

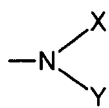
RESUMEN DE LA INVENCION

[00006] En una aplicación, la presente invención proporciona nuevos esteroides que producen una actividad antiprogestacional potente, una actividad antiglucocorticoide mínima y una disminución en la toxicidad hepática. Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general:



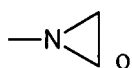
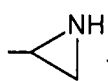
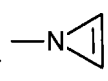
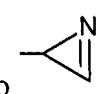
y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos donde: R^1 puede estar en posición para, orto o meta y es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; arilo; H; CH_3SO ; CH_3SO_2 ; acilo (p. ej., formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares); alcoxi (p. ej., $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$); tioalcoxi; tioalquilo (p. ej., $-\text{SCH}_3$) aciloxi (p. ej., acetoxi,

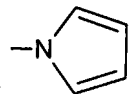
propanoiloxi); $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; ; ; 

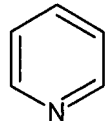


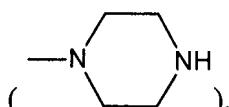
donde X e Y son acilo; o un heterocilo que contiene preferentemente, al menos, un

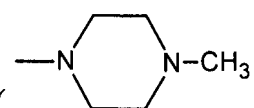
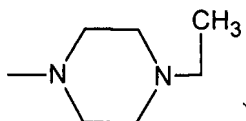
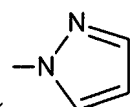
000003

átomo de nitrógeno (p. ej., aziridinilo ( o , azirinilo ( o ),

azetidínilo, pirrolidinilo, etoxipirrolidinilo, metoxipirrolidinilo, pirrol (,)

piperidinilo, etoxipiperidinilo, piridinilo (, morfolinilo, etoximorfolinilo, oxazinilo,

piperazinilo (, piperazinilo sustituido

(, , diazinilo y un azol, como pirazol ()). R^2

es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, hidrógeno, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, acoxi (p. ej., metoxi, etoxi, viniloxi, etiniloxi, ciclopropiloxi, etc.), aciloxi (p. ej., formiloxi, acetoxi, propioniloxi, heptanoiloxi, glicinato, etc.), carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo, S-CN, S-acilo y $-OC(O)R^6$ donde R^6 es un grupo funcional que incluye alquilo, alcoxialquilo (p. ej., $-CH_2OCH_3$) o alcoxi ($-OCH_3$). R^3 es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, alquilo (p. ej., metilo, metoximetilo), hidroxilo, alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi, metoximetilo, etc.) y aciloxi con la condición de que R^3 sea distinto de acetoxi o propinilo. R^4 es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, hidrógeno y alquilo. Finalmente, X es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, $=O$, $=N-OR_5$ donde R_5 es hidrógeno o alquilo, OH, CH_2 , $OAlk_1$ y $OCOAlk_2$, donde Alk_1 y Alk_2 son C1-C8 alquilo o C7-C15 aralalquilo, con la condición de que si R^1 está en la posición para y es $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NC_4H_8$, $-NC_5H_{10}$, $-NC_4H_8O$, $-CHO$, $-CH(OH)CH_3$, $-COCH_3$, $-O(CH_2)_2NC_4H_8$, o $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$, X sea distinto de $=O$ o $=N-OR_5$, donde R_5 es hidrógeno o alquilo.

[00007] En una aplicación relacionada, la presente invención proporciona métodos donde los compuestos de la fórmula general I (o las composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos de la fórmula general I) se usan para tratar diversas afecciones dependientes de hormonas (es decir, estrógeno y/o progesterona) en una paciente que necesite dicho

000004

tratamiento. En una aplicación relacionada, los compuestos de la fórmula general I se administran a largo plazo para tratar una afección crónica dependiente de hormonas. En otra aplicación relacionada, los compuestos de la fórmula general I se administran por cualquier vía, incluida la administración oral (es decir, administración en el tracto gastrointestinal de un sujeto). En una aplicación preferida, los compuestos de la fórmula general I se administran en la mucosa vaginal para el tratamiento a largo plazo de una afección crónica dependiente de hormonas.

[00008] En otra aplicación, la presente invención proporciona métodos de administración de compuestos de una o más antiprogestinas (o compuestos farmacéuticos que incluyen una o más antiprogestinas) que evitan la toxicidad hepática. La antiprogestina puede ser cualquier antiprogestina (p. ej., la antiprogestina puede ser un modulador selectivo de los receptores de la progesterona [selective progesterone receptor modulator, SPRM], un compuesto de la fórmula general I, o cualquier otro compuesto que inhibe el efecto de la progesterona), siempre que la antiprogestina se administre en una cantidad efectiva para tratar una afección dependiente de la progesterona.

[00009] En una aplicación relacionada, se proporciona un método para tratar diversas afecciones dependientes de hormonas en una paciente que necesita dicho tratamiento, que incluye la administración de una composición que incluye una o más antiprogestinas por una vía que evita el metabolismo de primer paso. Preferentemente, la composición se administra por una vía seleccionada del grupo que incluye: cutánea, sublingual/bucal, intravascular, intramuscular, subcutánea, inhalación, rectal, vaginal, intrauterina y tópica. Más preferentemente, la composición se administra a nivel local en la mucosa vaginal para el tratamiento de una o más afecciones dependientes de hormonas.

[00010] Las afecciones dependientes de hormonas que pueden tratarse con composiciones de la invención incluyen, a modo de ejemplo, endometriosis y dolor asociado con esta, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, tumores endócrinos dependientes de hormonas, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino y cáncer del seno. Las composiciones de la invención instantánea también

000005

pueden usarse para inducir la menstruación, para inducir el trabajo de parto y como método anticonceptivo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

[00011] La Fig. 1 muestra una comparación de la $C_{\text{máx}}$. (concentración sérica máxima) y el área bajo la curva (area under the curve, AUC) después de la administración oral y vaginal de CDB-4124 o CDB-4453 a una dosis de 25 mg en perras Beagle.

[00012] La Fig. 2 muestra la $C_{\text{máx}}$. observada real para Proellex (CDB-4124) y su metabolito monodesmetilado CDB-4453, después de la administración oral de CDB-4124 a dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg así como la $C_{\text{máx}}$. proyectada para las dosis de 3 mg, 6 mg y 9 mg. La Fig. 2 también muestra la $C_{\text{máx}}$. observada real para Proellex (CDB-4124) y su metabolito monodesmetilado CDB-4453, después de la administración vaginal de CDB-4124 a dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg.

[00013] La Fig. 3 muestra una comparación de la inhibición de la proliferación endometrial inducida por progesteronas en conejas no maduras sensibilizadas con estradiol después de la inyección subcutánea y la administración oral de CDB-4124

[00014] La Fig. 4 compara los efectos antiprogestacionales de tres dosis de CDB-4124 cuando se administra por vía oral en comparación con cuando se administra en la mucosa vaginal de conejas no maduras sensibilizadas con estradiol en presencia de progesterona, según se mide mediante una disminución en el índice McPhail. El tratamiento con progesterona sola (vehículo control) proporcionó una medición inicial de la actividad progestacional.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[00015] Si bien la presente invención puede aplicarse de diversas formas, la descripción que aparece a continuación de varias aplicaciones se realiza con la comprensión de que la presente divulgación debe considerarse como un ejemplo de la invención, y no tiene por objeto limitar la invención a las aplicaciones específicas mostradas. Los títulos se

000006

proporcionan solo para comodidad y no debe interpretarse que limitan la invención de ninguna manera. Las aplicaciones que se muestran bajo cada título pueden combinarse con aplicaciones ilustradas bajo cualquier otro título.

[00016] Debe comprenderse que cualquier rango, proporción y rango de proporciones que pueda formarse con cualquiera de los números o datos presentes en este documento representa aplicaciones adicionales de la presente invención. Esto incluye rangos que pueden formarse que incluyen o no un límite superior y/o inferior finito. En consecuencia, la persona especializada apreciará que muchas de estas proporciones, rangos y rangos de proporciones pueden derivarse en forma inequívoca de los datos y los números presentados en este documento, y todos representan aplicaciones de la invención.

[00017] Antes de que se divulguen y describan los compuestos, las composiciones y los métodos presentes, debe comprenderse que la terminología usada en este documento tiene como fin describir aplicaciones particulares solamente y no tiene por objeto ser limitante. Debe observarse que, como se usa en la presente especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular “un(a)” y “el (la)” incluyen los referentes en plural, salvo que el contexto claramente indique lo contrario.

[00018] Definiciones

[00019] El término administración “oral” significa que el agente activo está en una formulación diseñada para ser ingerida, es decir, para que pase al sistema gastrointestinal para la absorción.

[00020] El término “dosis efectiva” significa una cantidad del componente activo de la composición suficiente para tratar una afección en particular.

[00021] El término “moduladores selectivos de los receptores de la progesterona” significa compuestos que afectan las funciones del receptor de la progesterona en una manera específica según el tejido. Los compuestos actúan como antagonistas de los receptores de la progesterona en algunos tejidos (por ejemplo, en el tejido del seno) y como agonistas de los receptores de la progesterona en otros tejidos (por ejemplo, en el útero).

000007

[00022] El término “tratar” o “tratamiento”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier tratamiento de cualquier trastorno o enfermedad dependiente de la progesterona e incluye, a modo de ejemplo, la inhibición del trastorno o de la enfermedad que interrumpe el desarrollo del trastorno o de la enfermedad; el alivio del trastorno o de la enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión del trastorno o de la enfermedad; o el alivio de la afección causada por la enfermedad o el trastorno, aliviando los síntomas de la enfermedad o el trastorno.

[00023] El término “prevenir” o “prevención”, en relación con un trastorno o una enfermedad dependiente de la progesterona, significa prevenir la aparición del desarrollo del trastorno o de la enfermedad si no se han producido, o prevenir un mayor desarrollo del trastorno o de la enfermedad si el trastorno o la enfermedad ya estaban presentes. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden usarse para prevenir la recidiva de los tumores. La recidiva de los tumores puede producirse por grupos microscópicos residuales o nidos de células tumorales que posteriormente se expanden y se convierten en tumores clínicamente detectables.

[00024] El término “agonista de la progesterona” significa un compuesto que se une a un receptor de la progesterona e imita la acción de la hormona natural.

[00025] El término “antagonista de la progesterona” significa un compuesto que se une a un receptor de la progesterona e inhibe el efecto de la progesterona.

[00026] El término “no se reducen en forma sustancial”, como se usa en el presente documento en referencia a los niveles de hormonas en una mujer, significa que los niveles de hormonas se mantienen dentro del rango normal durante la administración de las composiciones de la invención. Por lo tanto, se considera que cierta reducción en el nivel de una hormona puede producirse en la medida en que el nivel de la hormona se mantenga dentro del rango normal.

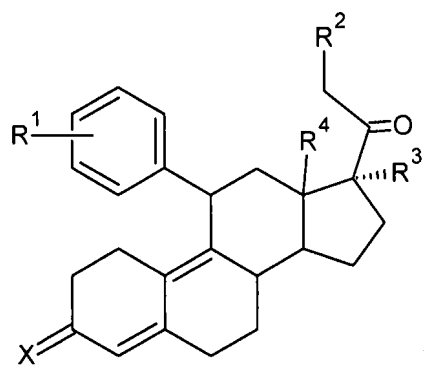
[00027] El término “no aumentan en forma sustancial”, como se usa en el presente documento en referencia a los niveles de hormonas en una mujer, significa que los niveles de hormonas se mantienen dentro del rango normal durante la administración de las

000008

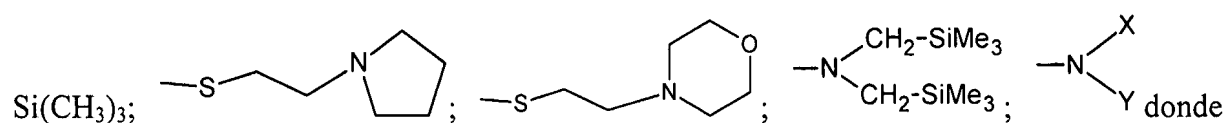
composiciones de la invención instantánea. Por lo tanto, se considera que cierto aumento en el nivel de una hormona puede producirse en la medida en que el nivel de la hormona se mantenga dentro del rango normal.

[00028] Compuestos

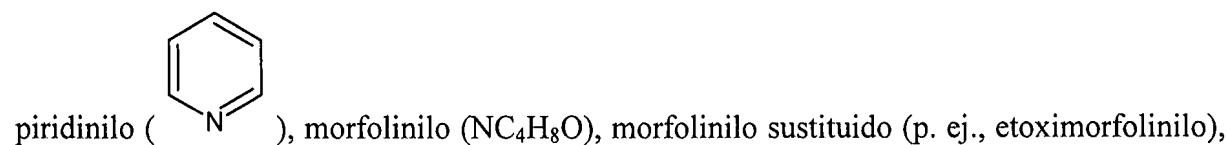
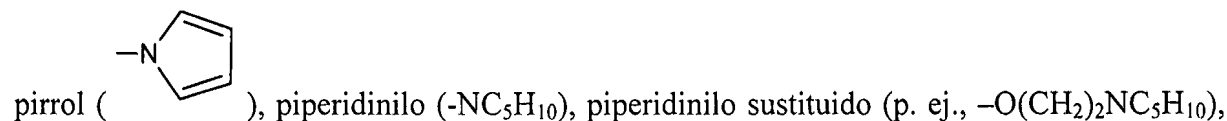
[00029] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general:



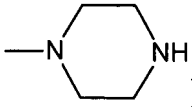
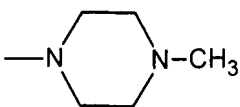
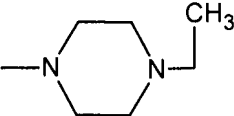
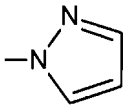
y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos. En la Fórmula I, R^1 puede estar en posición para, orto o meta y es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, -CH(OH)CH₃; alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; arilo; H; CH₃SO; CH₃SO₂; acilo (p. ej., formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares); alcoxi (p. ej., -OCH₃, -O(CH₂)₂CH₃, -O-CH₂-CH=CH₂); tioalcoxi; tioalquilo (-SCH₃), aciloxi (p. ej., acetoxi, propanoiloxi);



X e Y son acilo; y un heterociclo que contiene preferentemente, al menos, un átomo de nitrógeno (p. ej., aziridinilo (o), azirinilo (o), azetidino, pirrolidinilo (-NC₄H₈), pirrolidinilo sustituido (p. ej., metoxipirrolidinilo, etoxipirrolidinilo),



000009

oxazinilo, piperazinilo () piperazinilo sustituido (p. ej., , ), diazinilo y un azol, como pirazol ().

R^2 es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, hidrógeno, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, acoxi (p. ej., metoxi, etoxi, viniloxi, etiniloxi, ciclopropiloxi, etc.), aciloxi (p. ej., formiloxi, acetoxi, propioniloxi, heptanoiloxi, glicinato, etc.), carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo, S-CN, S-acilo y $-OC(O)R^6$ donde R^6 es un grupo funcional que incluye alquilo, alcoxialquilo (p. ej., $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) o alcoxi ($-\text{OCH}_3$). R^3 es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, alquilo (p. ej., metilo, metoximetilo), hidroxilo, alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi, metoximetilo, etc.) y aciloxi con la condición de que R^3 sea distinto de acetoxi o propinilo. R^4 es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, hidrógeno y alquilo. Finalmente, X es un grupo funcional que incluye, a modo de ejemplo, $=\text{O}$, $=\text{N}-\text{OR}_5$ donde R_5 es hidrógeno o alquilo, OH, CH_2 , OAlk_1 y OCOAlk_2 , donde Alk_1 y Alk_2 son C1-C8 alquilo o C7-C15 aralalquilo, con la condición de que si R^1 está en la posición para y es $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NC}_4\text{H}_8$, $-\text{NC}_5\text{H}_{10}$, $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_4\text{H}_8$, o $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$, X sea distinto de $=\text{O}$ o $=\text{N}-\text{OR}_5$, donde R_5 es hidrógeno o alquilo.

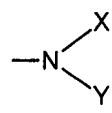
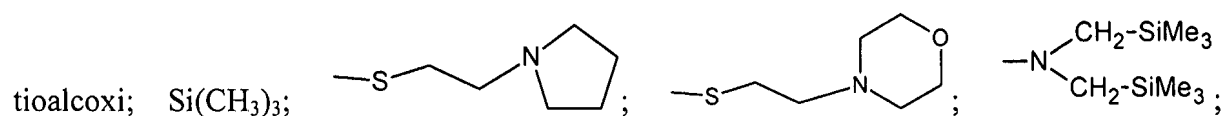
[00030] En una aplicación preferida, se proporciona un compuesto de la fórmula general I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico donde: R^1 está en la posición para y es $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NC}_4\text{H}_8$ (pirrolidino), $-\text{NC}_5\text{H}_{10}$ (piperidino), $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ (morfolino), $-\text{CHO}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_4\text{H}_8$ (metoxipirrolidino) u $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ (etoxipiperidinofenilo); R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, acoxi (p. ej., metoxi, etoxi, viniloxi, etiniloxi, ciclopropiloxi, etc.), aciloxi (p. ej., formiloxi, acetoxi, propioniloxi, heptanoiloxi, glicinato, etc.), carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo, S-CN, S-acilo y $-OC(O)R^6$ donde R^6 es un grupo funcional que incluye alquilo, alcoxialquilo (p. ej., $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) o alcoxi ($-\text{OCH}_3$); R^3 es alquilo (p. ej., metilo, metoximetilo), hidroxilo, alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi, metoximetilo, etc.) o aciloxi con la condición de que R^3 sea distinto de

000010

acetoxi o propinilo; R^4 es hidrógeno o alquilo; y X es OH, CH_2 , OAlk1 u OCOAlk2, donde Alk1 y Alk2 son C1-C8 alquilo o C7-C15 aralalquilo.

[00031] En otra aplicación preferida, se proporciona un compuesto de la fórmula general I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde: R^1 está en la posición meta u orto y es $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NC_4H_8$ (pirrolidino), $-NC_5H_{10}$ (piperidino), $-NC_4H_8O$ (morfolino), $-CHO$, $-CH(OH)CH_3$, $-COCH_3$, $-O(CH_2)_2NC_4H_8$ (metoxipirrolidino) u $-O(CH_2)_2NC_5H_{10}$ (etoxipiperidinofenilo); R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, acoxi (p. ej., metoxi, etoxi, viniloxi, etiniloxi, ciclopropiloxi, etc.), aciloxi (p. ej., formiloxi, acetoxi, propioniloxi, heptanoiloxi, glicinato, etc.), carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo, S-CN, S-acilo y $-OC(O)R^6$ donde R^6 es un grupo funcional que incluye alquilo, alcoxialquilo (p. ej., $-CH_2OCH_3$) o alcoxi ($-OCH_3$); R^3 es alquilo (p. ej., metilo, metoximetilo), hidroxilo, alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi, metoximetilo, etc.) o aciloxi con la condición de que R^3 sea distinto de acetoxi o propinilo; R^4 es hidrógeno o alquilo; y X es $=O$, $=N-OR_5$, donde R_5 es hidrógeno o alquilo, OH, CH_2 , OAlk1 u OCOAlk2, donde Alk1 y Alk2 son C1-C8 alquilo o C7-C15 aralalquilo.

[00032] En otra aplicación preferida, se proporciona un compuesto de la fórmula general I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde: R^1 está en la posición para y es alquilo; alquenilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; arilo; H; CH_3SO ; CH_3SO_2 ;

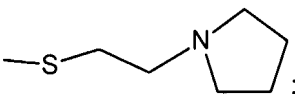
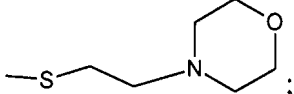
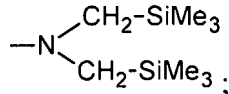


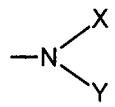
, donde X e Y son acilo; aziridinilo, azirinilo, azetidino, metoxipirrolidinilo, etoximorfolinilo, oxazinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, etilpiperazinilo o diazinilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, acoxi (p. ej., metoxi, etoxi, viniloxi, etiniloxi, ciclopropiloxi, etc.), aciloxi (p. ej., formiloxi, acetoxi, propioniloxi, heptanoiloxi, glicinato, etc.), carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo, S-CN, S-acilo u $-OC(O)R^6$, donde R^6 es un grupo funcional que incluye alquilo, alcoxialquilo (p. ej., $-CH_2OCH_3$) o alcoxi ($-OCH_3$); R^3 es alquilo (p. ej., metilo, metoximetilo), hidroxilo, alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi, metoximetilo,

000011

etc.) o aciloxi con la condición de que R^3 sea distinto de acetoxi o propinilo; R^4 es hidrógeno o alquilo; y X es $=O$, $=N-OR_5$, donde R_5 es hidrógeno o alquilo, OH , CH_2 , $OAlk_1$ u $OCOAlk_2$, donde Alk_1 y Alk_2 son C1-C8 alquilo o C7-C15 aralalquilo.

[00033] En otra aplicación preferida, se proporciona un compuesto de la fórmula general I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde: R^1 está en la posición meta u orto y es alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; arilo; H; CH_3SO ; CH_3SO_2 ;

tioalcoxi; $Si(CH_3)_3$; ; ; ;

, donde X e Y son acilo; aziridinilo, azirino, azetidino, metoxipirrolidinilo, etoximorfolinilo, oxazinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, etilpiperazinilo o diazinilo; R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, acoxi (p. ej., metoxi, etoxi, viniloxi, etiniloxi, ciclopropiloxi, etc.), aciloxi (p. ej., formiloxi, acetoxi, propioniloxi, heptanoiloxi, glicinato, etc.), carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo, S-CN, S-acilo u $-OC(O)R^6$, donde R^6 es un grupo funcional que incluye alquilo, alcoxialquilo (p. ej., $-CH_2OCH_3$) o alcoxi ($-OCH_3$); R^3 es alquilo (p. ej., metilo, metoximetilo), hidroxilo, alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi, metoximetilo, etc.) o aciloxi con la condición de que R^3 sea distinto de acetoxi o propinilo; R^4 es hidrógeno o alquilo; y X es $=O$, $=N-OR_5$, donde R_5 es hidrógeno o alquilo, OH , CH_2 , $OAlk_1$ u $OCOAlk_2$, donde Alk_1 y Alk_2 son C1-C8 alquilo o C7-C15 aralalquilo.

[00034] Los sustituyentes de R^1 particularmente preferidos, ya sea en la posición orto, meta o para, son $-CHO$, $-COCH_3$ y un heterocilo que contiene preferentemente, al menos, un átomo de nitrógeno, particularmente $-NC_5H_{10}$ (piperidino).

[00035] Los sustituyentes de R^2 particularmente preferidos son alcoxi (particularmente metoxi o etoxi) y H.

[00036] Los sustituyentes de R^3 particularmente preferidos son alcoxi (particularmente metoxi o etoxi), propioniloxi, formiloxi y metoximetilo.

[00037] Los sustituyentes de R^4 particularmente preferidos son alquilos, preferentemente metilo.

000012

[00038] Los compuestos de la fórmula general I pueden sintetizarse mediante técnicas de química sintética convencionales, incluidas las técnicas que se usan para sintetizar los compuestos divulgados en las Patentes n.º 6.861.415 y 6.900.193 de los EE. UU., cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia. En particular, pueden usarse los esquemas sintéticos establecidos en las Figuras 1, 2 y 3 de la Patente n.º 6.861.415 de los EE. UU. y las Figuras 1 a 11 de la Patente N.º 6.900.193 de los EE. UU., en combinación con técnicas sintéticas conocidas en el campo, para sintetizar los compuestos de la presente invención.

[00039] Los compuestos de la fórmula general I tienen un grupo fenilo en C11 β , que se sustituye en las posiciones orto, meta o para (es decir, en la posición R¹ de la fórmula general I) con un grupo funcional que no puede metabolizarse para producir una amina primaria al momento de la administración del compuesto. Por ejemplo, los compuestos que tienen un grupo dimetilaminofenilo en la posición C11 β sufren de desalquilación al momento de la administración y dan la amina anilina (-fenil-NH₂) primaria en la posición C11 β . La desalquilación se produce en dos pasos: en primer lugar, el grupo dimetilaminofenilo es monodesmetilado relativamente rápido a monometilaminofenilo; en segundo lugar, en una reacción relativamente lenta, se retira el grupo alquilo restante para formar la amina primaria. Sin estar obligados por la teoría, se cree que los grupos anilina o anilina sustituida (fenil-NRH) pueden servir como nucleófilos reactivos que contribuyen a reacciones hepáticas adversas en pacientes que recibieron estos compuestos por la formación de aductos de proteínas, particularmente cuando se administran a largo plazo a dosis relativamente altas. En consecuencia, R¹ no es una amina primaria, secundaria ni terciaria. Además, R¹ no es un grupo funcional distinto de una amina primaria, secundaria o terciaria que se sustituye a sí misma con una amina primaria, secundaria o terciaria. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son inesperadamente útiles para el tratamiento a largo plazo de trastornos dependientes de hormonas.

[00040] Los compuestos de la fórmula general I tienen además compuestos distintos de acetoxi o propinilo en la posición C17 α (es decir, la posición R³ de la fórmula general I). Sin

000013

estar obligados por la teoría, se cree que estas fracciones, cuando están presentes en la posición C17 α , pueden metabolizarse al momento de la administración en un alcohol que puede contribuir a la formación de aductos de proteínas y a toxicidad hepática en pacientes que recibieron dichos compuestos.

[00041] En una aplicación relacionada, la presente invención se relaciona con los métodos para tratar una afección dependiente de la progesterona administrando uno o más compuestos de la fórmula general I (o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la fórmula general I) tal como se describe anteriormente. No se prevé que los compuestos de la fórmula general I contribuyan a las reacciones hepáticas adversas en pacientes que recibieron estos compuestos y, por lo tanto, de acuerdo con este aspecto de la presente invención, pueden administrarse a través de cualquier vía, incluidas, a modo de ejemplo, oral (es decir, administración en el tracto gastrointestinal), sublingual/bucal, intravascular, intramuscular, subcutánea, inhalación, mucosal (p. ej., rectal o vaginal) y tópica. En una aplicación preferida, se administra una composición que incluye uno o más compuestos de la fórmula general I por vía oral a una dosis de, al menos, 25 mg/día, más preferentemente, al menos, 50 mg/día, para tratar una afección dependiente de hormonas durante un período de, al menos, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 meses o más.

[00042] Métodos

[00043] En la presente invención, también se proporcionan métodos de administración de antiprogestinas para el tratamiento de afecciones dependientes de hormonas (p. ej., progesterona) que evitan la toxicidad hepática.

[00044] En una aplicación, la presente invención se relaciona con métodos para tratar una afección dependiente de la progesterona mediante la administración oral de cualquier antiprogestina esteroide que tenga un sustituyente C11 β distinto de un grupo amino, un grupo N-monoalquilamino, un grupo N-dialquilamino o un grupo funcional sustituido por un grupo amino, N-monoalquilamino o N-dialquilamino. Por ejemplo, el sustituyente C11 β de la antiprogestina esteroide es distinto de N,N-dialquilaminoarilo, N-monoalquilaminoarilo y aminoarilo. La antiprogestina esteroide que tiene un sustituyente C11 β distinto de un grupo

000014

amino, un grupo N-monoalquilamino, un grupo N-dialquilamino o un grupo funcional sustituido por un grupo amino, N-monoalquilamino o N-dialquilamino puede administrarse por vía oral a una dosis de, al menos, 25 mg/día, más preferentemente, al menos, 50 mg/día durante un período de, al menos, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 meses o más. Las antiprogestinas esteroideas representativas que tienen un sustituyente C11 β distinto de un grupo amino, un grupo N-monoalquilamino, un grupo N-dialquilamino o un grupo funcional sustituido por un grupo amino, N-monoalquilamino o N-dialquilamino incluyen CDB-4119 (17 α -acetoxi-11 β -(4-acetilfenil)-21-tioacetoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona), CDB-4239 (17 α -acetoxi-11 β -(4-acetilfenil)-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona), CDB-4241 (17 α , 21-diacetoxi-11 β -(4-acetilfenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona), CDB-4176 (17 α -acetoxi-11 β -(4-acetilfenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona), CDB-4363 (17 α -acetoxi-11 β -(4(N-piperidin)fenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona) y otros compuestos divulgados en las Patentes n.º 6.861.415 y 6.900.193 de los EE. UU.

[00045] En otra aplicación, la presente invención se relaciona con la administración no oral de una composición que incluye una o más antiprogestinas para tratar una afección dependiente de hormonas (p. ej., progesterona). Las antiprogestinas, de acuerdo con este aspecto de la invención, pueden ser cualquier antiprogestina conocida, incluidos los compuestos de la fórmula general I descritos anteriormente. Este aspecto de la invención surge en parte del hallazgo inesperado de que determinadas antiprogestinas derivadas de la 19-nortestosterona- o la 19-norprogesterona pueden exhibir efectos tóxicos en el hígado a concentraciones terapéuticas, lo que limita su uso clínico. Específicamente, se ha determinado que las pacientes sometidas a una administración diaria crónica de dosis orales (es decir, para ingerir) terapéuticas de la antiprogestina/SPRM CDB-4124 exhiben toxicidad hepática. Se detectan grandes cantidades del metabolito monodesmetilado de CDB-4124 en estudios farmacocinéticos realizados en pacientes después de la ingesta oral de CDB-4124, lo que indica que el CDB-4124 sufre un metabolismo de primer paso significativo en el hígado, y da la oportunidad de que se produzca daño hepático.

000015

[00046] En una aplicación preferida, la presente invención se relaciona con la administración no oral de una composición que incluye una antiprogestina esteroide que tenga un sustituyente C11 β distinto de un grupo amino, un grupo N-monoalquilamino, un grupo N-dialquilamino o un grupo funcional sustituido por un grupo amino, N-monoalquilamino o N-dialquilamino, como, por ejemplo, CDB-4119, CDB-4239, CDB-4241, CDB-4176 y CDB-4363. Estos compuestos tienen sustituyentes C11 β que no se prevé que formen aductos de proteínas en el hígado y se evita tener otros efectos tóxicos en el hígado sorteando el metabolismo de primer paso mediante la administración de compuestos por vía no oral. En una aplicación relacionada, los compuestos se administran por vía no oral a una dosis efectiva desde el punto de vista terapéutico que es relativamente baja en comparación con la dosis efectiva desde el punto de vista terapéutico del compuesto cuando se administra por vía oral. Por ejemplo, cuando se administra a nivel local en la mucosa vaginal, la dosis efectiva desde el punto de vista terapéutico puede ser menor que 50 mg/día, menor que 40 mg/día, menor que 30 mg/día, menor que 20 mg/día, menor que 10 mg/día, menor que 5 mg/día, de entre 5 mg/día y 50 mg/día, de entre 5 mg/día y 40 mg/día, de entre 5 mg/día y 30 mg/día, de entre 5 mg/día y 20 mg/día, o de entre 5 mg/día y 10 mg/día. En otra aplicación relacionada, la cantidad efectiva del compuesto es menor que la cantidad efectiva cuando se administra por vía sistémica; por ejemplo, la cantidad efectiva cuando se administra a nivel local en la mucosa vaginal puede ser 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces e incluso 10 veces menor que la cantidad efectiva cuando se administra por vía sistémica para tratar la endometriosis, los fibromas uterinos y otras enfermedades ubicadas en esa región.

[00047] Se prevé que los compuestos de la fórmula general I, según se describe anteriormente, exhiban una reducción de la toxicidad hepática o no exhiban toxicidad hepática ya sea que se administren a través de una vía oral o no oral, lo que hace que sean adecuados para su uso en el tratamiento de diversas afecciones dependientes de la progesterona cuando se administran a través de cualquier vía de administración, incluidas, a

000016

modo de ejemplo, la vía oral, sublingual/bucal, intravascular, intramuscular, subcutánea, inhalación, mucosal (p. ej., rectal o vaginal) y tópica.

[00048] La administración no oral de antiprogestinas, incluidos los compuestos de la fórmula general I descritos anteriormente, pueden reducir la toxicidad hepática en comparación con la administración oral de los mismos compuestos. Preferentemente, las antiprogestinas se administran a través de una vía que evita el metabolismo de primer paso, como, a modo de ejemplo, la vía intravenosa, intramuscular, sublingual y mucosal (p. ej., vaginal, intrauterina o rectal).

[00049] La antiprogestina puede ser cualquier compuesto que inhiba el receptor de la progesterona, como un modulador selectivo de los receptores de la progesterona (specific progesterone receptor modulator, SPRM), siempre que la antiprogestina tenga baja actividad glucocorticoide. Preferentemente, la antiprogestina tiene baja actividad estrogénica/antiestrogénica, de modo tal que los niveles de estrógeno sérico se conservan en forma sustancial en la paciente después de la administración de la antiprogestina.

[00050] Con respecto a las diversas aplicaciones que se describen a continuación, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más compuestos de la fórmula general I descrita anteriormente, en cuyo caso, la composición puede administrarse por vía oral o no oral. En forma alternativa, la composición puede incluir cualquier antiprogestina distinta de aquellas de la fórmula general I descrita anteriormente, en cuyo caso la composición se administra por una vía que evita el metabolismo de primer paso de la antiprogestina.

[00051] En una aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente con cáncer del seno, a fin de tratar el cáncer del seno. En una aplicación preferida, la paciente es una mujer y el cáncer del seno expresa un receptor de estrógeno humano (human estrogen receptor, hER) o un receptor de progesterona humano (human progesterone receptor, hPR) y, más preferentemente, expresa hER y hPR.

[00052] En una aplicación relacionada de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente con cáncer del seno con uno o más tumores resistentes a los tratamientos con antiestrógenos para tratar el cáncer del seno. Por ejemplo, los compuestos

000017

de la invención instantánea pueden ser particularmente útiles para tratar el cáncer del seno resistente al tamoxifeno en pacientes.

[00053] En una aplicación relacionada de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente que tiene un trastorno seleccionado del grupo que incluye carcinoma ductal in situ (ductal carcinoma in situ, DCIS), carcinoma mucinoso (coloide), carcinoma medular del seno, carcinoma papilar del seno, carcinoma quístico adenoide (adenoid cystic carcinoma, ACC), enfermedad de Paget del pezón, enfermedad del seno inflamatoria, fibroadenoma y enfermedad fibroquística del seno, a fin de tratar el trastorno.

[00054] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención instantánea a una mujer que recibe terapia de estrógeno, a fin de prevenir el desarrollo de cáncer del seno en la mujer.

[00055] En una aplicación relacionada, se administra la composición por una vía (no oral) que evita el metabolismo de primer paso seleccionada del grupo, que incluye: sublingual/bucal, intravascular, intramuscular, subcutánea, inhalación, mucosal (p. ej., rectal, intrauterina o vaginal) y tópica. En una aplicación preferida, se administra una composición de la invención a una paciente con cáncer del seno en la forma de un parche, gel o pomada transdérmicos que se aplican directamente en el seno (p. ej., en el pezón o en la areola), a fin de tratar el cáncer del seno.

[00056] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente que la necesita, a fin de suprimir la proliferación endometrial. En una aplicación preferida, se administra por vía vaginal una composición de la invención a una paciente, a fin de suprimir la proliferación endometrial.

[00057] En una aplicación relacionada de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente que la necesita, a fin de tratar la endometriosis. En una aplicación preferida, se administra por vía vaginal una composición de la invención a una paciente, a fin de tratar la endometriosis.

[00058] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una mujer que la necesita, a fin de tratar la dismenorrea. En una aplicación preferida, se

000018

administra por vía vaginal una composición de la invención a una paciente, a fin de tratar la dismenorrea.

[00059] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una mujer que la necesita, a fin de tratar los fibromas uterinos. En una aplicación preferida, se administra por vía vaginal una composición de la invención a una paciente, a fin de tratar los fibromas uterinos.

[00060] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente que la necesita, a fin de tratar la adenomiosis. En una aplicación preferida, se administra por vía vaginal una composición de la invención a una paciente, a fin de tratar la adenomiosis.

[00061] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente que la necesita, a fin de tratar un endometrioma. En una aplicación preferida, se administra por vía vaginal una composición de la invención a una paciente, a fin de tratar un endometrioma.

[00062] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente que la necesita, a fin de tratar el cáncer de ovario. En una aplicación preferida, se administra por vía vaginal una composición de la invención a una paciente, a fin de tratar el cáncer de ovario.

[00063] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una paciente que la necesita, a fin de tratar el cáncer de cuello uterino. En una aplicación preferida, se administra por vía vaginal una composición de la invención a una paciente, a fin de tratar el cáncer de cuello uterino.

[00064] En una aplicación particularmente preferida, se administra una composición de la invención a una paciente que tiene endometriosis, dismenorrea, fibromas uterinos, adenomiosis, cáncer de ovario o cáncer de cuello uterino mediante una vía de administración no oral diseñada para proporcionar la administración local de la antiprogestina en la región afectada. La antiprogestina puede formularse en una preparación adecuada para dicha administración local no oral. Por ejemplo, la antiprogestina puede formularse, a modo de

ejemplo, como una inyección de absorción lenta (p. ej., subcutánea o intramuscular sólida u oleosa) diseñada para liberar lentamente la antiprogestina durante un largo período; una preparación intravaginal, como un anillo vaginal liberador de hormonas con forma anular; un supositorio vaginal; una píldora vaginal; una preparación intrauterina, como un dispositivo intrauterino (DIU) o una preparación de matriz; un dispositivo implantable de administración de fármaco; un gel tópico; o un parche transdérmico. Preferentemente, la antiprogestina se incorpora en un anillo vaginal, una forma de absorción lenta uterina, un supositorio vaginal o un producto similar que mantenga una liberación lenta pero continua de la antiprogestina que sea significativa a nivel local, pero no por vía sistémica.

[00065] En una aplicación preferida, la endometriosis, la dismenorrea, los fibromas uterinos, la adenomiosis, el cáncer de ovario o el cáncer de cuello uterino se tratan administrando una preparación intravaginal que contiene una antiprogestina en la vagina de una paciente que necesita dicho tratamiento. Se comprende que la antiprogestina se absorbe de la mucosa vaginal que está en contacto directo con la preparación intravaginal. Un anillo intravaginal es una preparación intravaginal preferida y puede diseñarse para proporcionar liberación continua de la antiprogestina en la vagina. El período de inserción puede ser, p. ej., de 1 a 3 meses después del cual puede reemplazarse la preparación por una nueva preparación, a fin de proporcionar un tratamiento a largo plazo continuo.

[00066] En otra aplicación preferida, la endometriosis, la dismenorrea, los fibromas uterinos, la adenomiosis, el cáncer de ovario o el cáncer de cuello uterino se tratan administrando una píldora vaginal o un supositorio vaginal que contiene una antiprogestina en la vagina de una paciente que necesita dicho tratamiento. La píldora vaginal y el supositorio vaginal pueden producirse mediante métodos reconocidos usando aditivos, como un agente diluyente, un agente aglutinante y una base de supositorios que se usan comúnmente en la producción de dichas preparaciones.

[00067] En otra aplicación preferida, la endometriosis, la dismenorrea, los fibromas uterinos, la adenomiosis, el cáncer de ovario o el cáncer de cuello uterino se tratan administrando una preparación intrauterina que contiene una antiprogestina en la cavidad

000020

uterina de una paciente que necesita dicho tratamiento. La preparación intrauterina puede ser una preparación de matriz que proporciona una liberación continua de la antiprogestina en el útero. El período de inserción de la preparación intrauterina puede ser de, aproximadamente, 6 meses, después del cual puede eliminarse la preparación e insertarse una nueva preparación para que se logre el tratamiento a largo plazo del trastorno. La preparación intrauterina puede producirse mediante métodos de rutina usando una base de matriz (p. ej., un polímero que incluye, a modo de ejemplo, caucho de silicio, acetato de etilenvinilo, etilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polímero de carboxivinilo o colágeno), un dispositivo intrauterino inerte y, opcionalmente, un agente de reticulación adecuado y/o un agente que promueve la liberación, como polisorbato 60, polisorbato 80, glicerina, palmitato de isopropilo y miristato de isopropilo. La preparación de matriz puede ser de una o de dos capas. La forma de la preparación intrauterina no es limitada, pero es suficiente para tener una forma adecuada para la administración tópica en el útero.

[00068] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una mujer que la necesita, a fin de inducir la menstruación en la mujer.

[00069] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una mujer que la necesita, a fin de inducir el trabajo de parto.

[00070] En otra aplicación de la invención, se administra una composición de la invención a una mujer que la necesita, como anticonceptivo.

[00071] Las composiciones que incluyen un compuesto de la fórmula general I, según se describe anteriormente, pueden ser adecuadas para la administración oral prolongada, porque se prevé que estos compuestos exhiban una reducción de la toxicidad hepática o no exhiban toxicidad hepática. En forma alternativa, las antiprogestinas (p. ej., compuestos de la fórmula general I) pueden administrarse en forma crónica a través de una vía que evita el metabolismo de primer paso y, por lo tanto, reduce o elimina el metabolismo por el hígado. Por lo tanto, las composiciones de la invención pueden administrarse en forma crónica sin causar efectos tóxicos en el hígado. Preferentemente, los compuestos solo tienen una actividad de unión baja del receptor de glucocorticoides y, por lo tanto, no interfieren en las funciones del

000321

receptor de glucocorticoides. Por lo tanto, las composiciones de la invención también pueden estar asociadas con una reducción de los efectos secundarios, como cambios en el estado de ánimo, fatiga y pérdida de peso, que, por lo general, se encuentran cuando se usan antiprogestinas con una alta afinidad por el receptor de glucocorticoides. Preferentemente, los compuestos de la invención instantánea también tienen actividad estrogénica, antiestrogénica y antiandrogénica baja, o sustancialmente no presentan ninguna actividad.

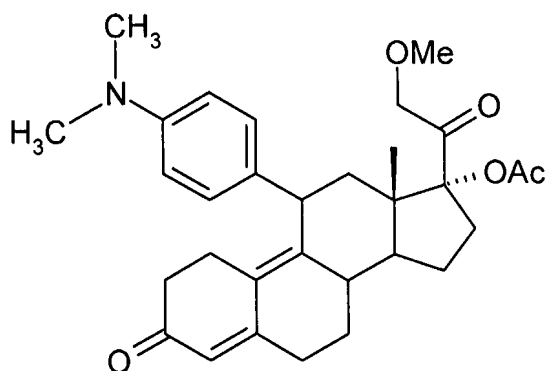
[00072] En una aplicación, se administra una composición de la invención que incluye una o más antiprogestinas en una cantidad efectiva para tratar una afección dependiente de hormonas durante un período de administración de, al menos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o más días. La composición también puede administrarse durante un período de administración de, al menos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más. La composición también puede administrarse durante un período de administración de, al menos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. Durante el período de administración, la composición puede administrarse en forma diaria o periódica, como día por medio, mes por medio y períodos similares. La composición también puede administrarse en forma intermitente. Por ejemplo, la composición puede administrarse durante un período de administración de 1, 2, 3, 4, 5 meses o más, seguido de un período de suspensión, seguido de un período de administración de 1, 2, 3, 4, 5 meses o más, y así sucesivamente.

[00073] En una aplicación, la composición se administra en forma intermitente, de modo que la paciente tenga la menstruación durante, al menos, un período de suspensión. Se prevé que este enfoque evite los efectos adversos asociados con un engrosamiento o estancamiento del endometrio que pueden acompañar el tratamiento extendido con antagonistas de la progesterona, como el manchado, la metrorragia intermenstrual, la hiperproliferación endometrial o el cáncer endometrial. Al menos uno, y preferentemente cada período de suspensión tiene una duración suficiente para que la paciente tenga la menstruación. Más preferentemente, la paciente tiene la menstruación durante cada período de suspensión. En una aplicación particularmente preferida, la composición se administra en forma diaria

000022

durante un período de administración de cuatro meses, seguido de un período de suspensión durante el cual la paciente tiene la menstruación, seguido de otro período de administración de cuatro meses, y así sucesivamente.

[00074] En una aplicación, cualquiera de los compuestos de esteroides divulgados en las Patentes n.º 6.861.415 y 6.900.193 de los EE. UU. pueden administrarse a una paciente a través de una vía que evite el metabolismo de primer paso. En una aplicación preferida, el compuesto de esteroides es CDB-4124 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4 N, N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona) con la siguiente fórmula estructural:



[00075] Se ha demostrado que el CDB-4453 (21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona), un derivado monodemetilado del CDB-4124, tiene incluso menos actividad antiglucocorticoide que su compuesto principal. Attardi *et al.*, 2002, Mol. Cell. Endocrin. 188:111-123, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia. En consecuencia, las antiprogesterinas derivadas de la 19-nortestosterona o la 19-norprogesterona con un anillo fenilo sustituido por monometilamina en la posición 11 β de carbono 11, como CDB-4453, son un tipo de compuesto preferido para su uso en los métodos de la invención; sin embargo, dado que se ha determinado que estos compuestos y sus metabolitos didesmetilados causan efectos tóxicos en el hígado cuando se administran por vía oral, estos compuestos deben administrarse a través de una vía que evite el metabolismo de primer paso. Por ejemplo, el compuesto 21-metoxi-11 β -(4-N-metilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona es un compuesto preferido cuando se administra a través de una vía que evite el metabolismo de primer paso, como lo son los

000023

compuestos descritos en las Patentes n.º 6.861.415 y 6.900.193 de los EE. UU., donde R¹ es -NHCH₃.

[00076] Otros compuestos útiles de acuerdo con los presentes métodos cuando se administran a través de una vía que evita el metabolismo de primer paso incluyen, a modo de ejemplo, lo siguiente:

[00077] Mifepristona (RU-486; 11β-[4 N,N-dimetilaminofenil]-17β-hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4,9-dien-3-ona), Lilopristona (11β-(4 N,N-dimetilaminofenil)-17β-hidroxi-17-((Z)-3-hidroxiopropenil)estra-4,9-dien-3-ona), Onapristona (11β-(4 N,N-dimetilaminofenil)-17α-hidroxi-17-(3-hidroxiopropil)-13α-estra-4,9-dien-3-ona), asoprisnil (benzaldehído, 4-[(11β,17β)-17-metoxi-17-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11-il]-1-(E)-oxima; J867), su metabolito J912 (4-[17β-hidroxi-17α-(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído (1E)-oxima), y otros compuestos descritos en DE 43 32 283 y DE 43 32 284, y CDB-2914 (17α-acetoxi-11β-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona) y otros compuestos descritos en Stratton *et al.*, 2000, Hu. Reprod. 15:1092-1099.

[00078] También se contemplan para su uso en la presente invención JNJ-1250132 y otros compuestos descritos en Allan *et al.*, 2006, Steroids 71:949-954; 5-aril-1,2-dihidrocromeno[3,4-f]quinolinas descritas en Zhi *et al.*, 1998, J. Med. Chem. 41:291-302; 1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-onas descritas en las Patentes N.º: 6.509.334, 6.566.358 y 6.713.478 de los EE. UU. en Zhang *et al.*; 1,3-dihidro-indol-2-onas descritas en la Patente N.º 6.391.907 de los EE. UU. en Fensome *et al.*; 2,3-dihidro-1H-indolas descritas en la Patente N.º 6.417.214 de los EE. UU. en Ulrich *et al.*; benzimidazolonas y análogos de estas descritos en la Patente N.º 6.380.235 de los EE. UU. en Zhang *et al.*; 2,1-benzisotiazolina 2,2-dióxidos descritos en la Patente N.º 6.339.098 de los EE. UU. en Collins *et al.*; ciclocarbamatos y cicloamidas descritos en las Patentes N.º: 6.306.851 y 6.441.019 de los EE. UU. en Santilli *et al.*; urea cíclica y derivados de amida cíclicos descritos en la Patente N.º 6.369.056 de los EE. UU. en Zhang *et al.*; y derivados de quinazolinona y benzoxazina descritos en la Patente N.º 6.358.948 de los EE. UU. en Zhang *et al.*

000024

[00079] Otras antiprogestinas que pueden ser útiles en la invención incluyen, a modo de ejemplo, (6 α ,11 β ,17 β)-11-(4-dimetilaminofenil)-6-metil-4',5'-dihidrospiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-ona (ORG-31710) y otros compuestos descritos en la Patente N.º 4.871.724 de los EE. UU.; (11 β ,17 α)-11-(4-acetilfenil)-17,23-epoxi-19,24-dinorcola-4,9,20-trien-3-ona (ORG-33628); (7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-dimetilaminofenil-7-metil]-4',5'-dihidrospiro[estra-4,9-dien-17,2'(3'H)-furan]-3-ona (ORG-31806) y otros compuestos descritos en la Patente No. 4.921.845 de los EE. UU.; ZK-112993 y otros compuestos descritos en Michna *et al.*, 1992, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 41:339-348; ORG-31376; ORG-33245; ORG-31167; ORG-31343; RU-2992; RU-1479; RU-25056; RU-49295; RU-46556; RU-26819; LG1127; LG120753; LG120830; LG1447; LG121046; CGP-19984A; RTI-3021-012; RTI-3021-022; RTI-3021-020; RWJ-25333; ZK-136796; ZK-114043; ZK-230211; ZK-136798; ZK-98229; ZK-98734; y ZK-137316.

[00080] También se contemplan para su uso en la presente invención los 11 β -aril-4-estrenos, como (Z)-11 β -[(4-Dimetilamino)fenil]-17 β -hidroxi-17 α -(3-hidroxi-1-propenil)estr-4-en-3-ona descrita en la Patente n.º 5.728.689 de los EE. UU.; derivados del 11 β -aril-estreno descritos en las Patentes n.º: 5.843.933 y 5.843.931 de los EE. UU.; derivados de los 11-benzaldoxima-estra-dieno, como 4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-oxima descrito en la Patente n.º 5.693.628 de los EE. UU.; los derivados de los 11-benzaldoxima-17 β -metoxi-17 α -metoximetil-estradieno, como 4-[17 β -Metoxi-17 α -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima descritos en la Patente n.º 5.576.310 de los EE. UU.; los tiolésteres de ácido 11 β -benzaldoxima-estra-4,9-dien carbónico sustituidos en posición S, como 4-[17 β -Metoxi-17 β -(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 α -il]benzaldehído-1-(E)-[O-(etiltio)carbonil]oxima, descritos en WO 99/45023; ésteres de esteroides, como (Z)-6'-(4-cianofenil)-9,11 β -dihidro-17 α -hidroxi-17 β -[4-(1-oxo-3-metilbutoxi)-1-butenil]4'H-nafto[3',2',1';10,9,11]estr-4-en-3-ona descritos en DE 19652408, DE 4434488, DE 4216003, DE 4216004 y WO 98/24803; esteroides de cadena fluorada 17 α -alquilo, como 11 β -(4-

000025

acetilfenil)-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona descritos en WO 98/34947; esteroides 17-espirofuran-3'-ilideno, como 11beta-(4-Acetilfenil)-19,24-dinor-17,23-epoxi-17alfa-cola-4,9,20-trien-3-ona descritos en la Patente n.º 5.292.878 de los EE. UU.; (Z)-11beta,19-[4-(3-Piridinil)-o-fenileno]-17beta-hidroxi-17 α -[3-hidroxi-1-propenil]-4-androsten-3-ona y otros compuestos descritos en la Patente n.º 5.439.913 de los EE. UU.; los gonanos 13-alquil-11-beta-fenil, como 11beta-[4-(1-metiletenil)fenil]-17 α -hidroxi-17beta-(3-hidroxipropil)-13 α -estra-4,9-dien-3-ona descritos en la Patente n.º 5.446.036 de los EE. UU.; los 11-arilesteroides, como 4',5'-Dihidro-11beta-[4-(dimetilamino)fenil]-6beta-metilespiro[estra-4,9-dien-17beta,2'(3'H)-furan]-3-ona descritos en la Patente n.º 4.921.845 de los EE. UU.; los 11-beta-aril-estradienos descritos en las Patentes n.º: 4.829.060, 4.814.327 y 5.089.488 de los EE. UU.; los 11-beta-aril-4,9 gonadienos y los 11-beta-aril-13-alquil-4,9-gonadienos descritos en las Patentes n.º: 5.739.125, 5.407.928 y 5.273.971 de los EE. UU.; los esteroides 11-beta-aril-6-alquil (o alquenilo o alquinilo) descritos en EP 289073; los esteroides puente 10-beta,11-beta descritos en la Patente n.º 5.093.507 de los EE. UU.; los esteroides 11-beta-aril-14-beta descritos en la Patente n.º 5.244.886 de los EE. UU.; los esteroides puente 19,11-beta descritos en las Patentes n.º: 5.095.129, 5.446.178, 5.478.956 y 5.232.915 de los EE. UU.; 1-arilsulfonil, arilcarbonil y 1-arilfosfonil-3-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridazinas descritas en la Patente n.º 5.684.151 de los EE. UU.; derivados de 1-arilsulfonil, arilcarbonil y ariltiocarbonil piridazino descritos en la Patente n.º 5.753.655 de los EE. UU.; derivados de 1,2-dihidro-[1,2-g]quinolina y derivados de 1,2-dihidro-cromeno-[3,4-f]quinolina descritos en las Patentes n.º: 5.688.808, 5.693.646, 5.693.647, 5.696.127, 5.696.130 y 5.696.133 de los EE. UU.; los oxa-esteroides 6 derivados de (8S, 13S, 14R)-7-oxa-estra-4,9-dien-3,17-diona 1 descritos en Kang *et al.*, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15:907-910; y 7-oxa-esteroides 4 descritos en Kang *et al.*, 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2531-2534.

[00081] También se contemplan para su uso en la presente invención los 19-noresteroides y los 19-nor-D-homoesteroides que tienen las fórmulas generales divulgadas en las Patentes

00000026

n.º 4.386.085, 4.447.424, 4.519.946 y 4.634.695 de los EE. UU., cada una de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

[00082] También se contemplan para su uso en la presente invención los 11 β -arilestradienos que tienen la fórmula I divulgada en la Patente n.º 4.536.401 de los EE. UU., cuyo contenido integral se incorpora en el presente documento por referencia.

[00083] También se contemplan para su uso en la presente invención los 13 α -arquigonanos que tienen la fórmula I divulgada en la Patente n.º 4.780.461 de los EE. UU., cuyo contenido integral se incorpora en el presente documento por referencia.

[00084] También se contemplan para su uso en la presente invención los 11 β -arilestradienos que tienen la fórmula general I de la Patente n.º 4.609.651 de los EE. UU., cuyo contenido integral se incorpora en el presente documento por referencia.

[00085] También se contemplan para su uso en la presente invención los 11 β -aril-4-estrenos de la fórmula I de la Patente n.º 5.728.689 de los EE. UU., cuyo contenido integral se incorpora en el presente documento por referencia.

[00086] También se contemplan para su uso en la presente invención los derivados de 11 β -aril-4-estreno de la fórmula I de las Patentes n.º 5.843.933 y 5.843.931 de los EE. UU., cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

[00087] También se contemplan para su uso en la presente invención los 11-arilesteroides divulgados en la Patente n.º 4.921.845 de los EE. UU., cuyo contenido integral se incorpora en el presente documento por referencia.

[00088] También se contemplan para su uso en la presente invención las 11 β -aril-gona-4,9-dien-3-onas de la fórmula I de la Patente n.º 5.739.125 de los EE. UU., cuyo contenido integral se incorpora en el presente documento por referencia.

[00089] También se contemplan para su uso en la presente invención las 11 β -aril-gona-4,9-dienas de la fórmula I de la Patente n.º 5.407.928 de los EE. UU., cuyo contenido integral se incorpora en el presente documento por referencia.

[00090] También se contemplan para su uso en la presente invención los compuestos de oxa-esteroides 6 divulgados en Kang *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17(4):907-910 (2007).

[00091] Los compuestos de la antiprogestina que pueden usarse de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse usando técnicas de química sintética conocidas en el campo, como las divulgadas en la Patente n.º 6.861.415 de los EE. UU. Debe comprenderse que determinados grupos funcionales pueden interferir en otros reaccionantes o reactivos según las condiciones de la reacción y, por lo tanto, pueden necesitar una protección temporal. El uso de grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

[00092] En una aplicación, las composiciones de la invención incluyen una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de una antiprogestina, por ejemplo, un compuesto fórmula general I como se describió anteriormente. Según las condiciones del proceso, el compuesto de sal obtenido puede estar en su formulación neutral o de sal. Las formulaciones de sal incluyen hidratos y otros solvatos, y también polimorfos cristalinos. Tanto la base libre como las sales de estos productos finales pueden usarse de acuerdo con la invención.

[00093] Las sales con adición de ácido pueden, de una manera conocida por sí misma, transformarse en la base libre usando agentes básicos como el álcali o mediante intercambio iónico. La base libre obtenida también puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

[00094] En la preparación de sales con adición de ácido, preferentemente se usan los ácidos que forman sales adecuadas aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Ejemplos de dichos ácidos son ácido clorhídrico; ácido sulfúrico; ácido fosfórico; ácido nítrico; ácido alifático: ácidos carboxílicos o sulfónicos alicíclicos, como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucurónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido halogenobencenosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido

00000028

galactárico, ácido galacturónico o ácido naftalensulfónico. Todos los polimorfos de formulación cristalina pueden usarse de acuerdo con la invención.

[00095] Las sales con adición de base también pueden usarse de acuerdo con la invención y pueden prepararse poniendo en contacto la formulación de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La formulación de ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la formulación de sal con un ácido y aislando el ácido libre de la manera convencional. Las sales con adición de base aceptables desde el punto de vista farmacéutico se forman con metales o aminas, como el álcali y los metales alcalinotérreos o las aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes son el sodio, el potasio, el calcio, el magnesio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son los aminoácidos, como la lisina, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metilglucamina y similares.

[00096] Las composiciones de la invención instantánea pueden prepararse en forma de una unidad de dosis o de unidades de dosis adecuadas para la administración oral (solo en el caso de los compuestos de la fórmula general I como se describió anteriormente) sublingual/bucal, parenteral, transdérmica, transmucosal (p. ej., vaginal o rectal) o tópica. La administración parenteral incluye, a modo de ejemplo, la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intraarticular.

[00097] Incluso en otra aplicación, las composiciones de la presente invención se formulan como supositorios rectales, que pueden contener bases de supositorios, incluidos, a modo de ejemplo, manteca de cacao o glicéridos.

[00098] Incluso en otra aplicación, las composiciones de la presente invención incluyen una antiprogestina y un vehículo bioadhesivo como las descritas en la Patente n.º 4.615.697 de los EE. UU., que se incorpora en el presente documento por referencia. El vehículo bioadhesivo puede ser en formulación de gel, crema, comprimido, píldora, cápsula, supositorio o película, o en cualquier otra formulación aceptable desde el punto de vista farmacéutico que se adhiera a la mucosa vaginal.

00000029

[00099] Las composiciones de la presente invención también pueden formularse para la inhalación, que puede realizarse, a modo de ejemplo, en forma de solución, suspensión o emulsión que puede administrarse como polvo seco o en forma de un aerosol que utiliza un propulsor, como diclorofluorometano o triclorofluorometano.

[000100] Las composiciones de la presente invención también pueden formularse para la administración transdérmica, por ejemplo, como crema, pomada, loción, pasta, gel, emplasto medicinal, parche o membrana. Dichas composiciones pueden incluir cualquier excipiente adecuado, por ejemplo, potenciadores de penetración y similares.

[000101] Las composiciones de la presente invención también pueden formularse para la administración parenteral, incluso, a modo de ejemplo, mediante inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden realizarse en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos. Dichas composiciones también pueden proporcionarse en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, incluidos, a modo de ejemplo, el agua estéril libre de pirógeno, el agua para inyección (Water for Injection, WFI) y similares.

[000102] Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como una preparación de absorción lenta, que puede administrarse mediante implantación o inyección intramuscular. Dichas composiciones pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles (como una sal escasamente soluble, por ejemplo).

[000103] Las composiciones de la presente invención también pueden formularse como una preparación de liposomas. Las preparaciones de liposomas pueden incluir liposomas que penetran las células de interés o el estrato córneo y se fusionan con la membrana celular, lo que genera el traspaso de los contenidos del liposoma a la célula. Por ejemplo, pueden usarse los liposomas como los descritos en la Patente n.º 5.077.211 de los EE. UU. a Yarosh, la Patente n.º 4.621.023 de los EE. UU. a Redziniak *et al.* o la Patente n.º 4.508.703 de los EE. UU. a Redziniak *et al.*

00000930

[000104] Una composición de la invención puede administrarse en forma de unidades de dosis sólidas, como comprimidos, (*p. ej.*, comprimidos para suspensión, comprimidos para suspensión para morder, comprimidos de dispersión rápida, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos de dos capas, *etc.*), comprimidos oblongos, cápsulas (*p. ej.*, una cápsula de gelatina blanda o dura), polvo (*p. ej.*, un polvo envasado, un polvo dispersable o un polvo efervescente), pastillas, sobrecitos, obleas, pastillas para chupar, pellas, granulados, microgranulados, microgranulados encapsulados, formulaciones de aerosol en polvo, o cualquier otra forma de dosis sólida adaptada razonablemente para la administración.

[000105] Los comprimidos pueden prepararse de acuerdo con cualquiera de las técnicas de farmacia relevantes y bien conocidas. En una aplicación, los comprimidos u otras formas de dosis sólidas pueden prepararse mediante procesos que utilizan un método o una combinación de métodos, incluidos, a modo de ejemplo, (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) triturado, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación húmeda o (6) fusión.

[000106] Por lo general, los pasos individuales en el proceso de granulación húmeda de la preparación de comprimidos incluyen el triturado y el tamizado de los ingredientes, la mezcla de polvo seco, el amasado húmedo, la granulación y el molido final. La granulación seca implica comprimir una mezcla de polvo para transformarlo en un comprimido áspero o “cilindro” en una prensa de comprimidos giratoria muy resistente. Luego, los cilindros se descomponen en partículas granuladas mediante una operación de molido, por lo general, a través del paso por un granulador con oscilación. Los pasos individuales incluyen la mezcla de los polvos, la compresión (formación de cilindros) y el molido (reducción o granulación del cilindro). Por lo general, no se incluye un aglutinante húmedo ni humedad en ninguno de los pasos.

[000107] En otra aplicación, las formas de dosis sólidas pueden prepararse mezclando una antiprogestina con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una mezcla de preformulación sustancialmente homogénea. Luego, la mezcla de preformulación puede

00000031

subdividirse y seguir procesándose opcionalmente (*p. ej.*, comprimirse, encapsularse, envasarse, dispersarse, *etc.*) en cualquier forma de dosis deseada.

[000108] Los comprimidos condensados pueden prepararse compactando un polvo o una composición de granulación de la invención. Por lo general, el término “comprimido condensado” se refiere a un comprimido liso y sin recubrimiento adecuado para la ingestión por vía oral, preparado mediante una única compresión o mediante asentamiento previo a la compactación seguido de una compresión final. Los comprimidos de la presente invención pueden estar recubiertos o compuestos de otra manera para proporcionar una forma de dosis que brinda la ventaja de una mejora en las características de manipulación o almacenamiento. En una aplicación, cualquier recubrimiento de este tipo se seleccionará para no demorar sustancialmente la aparición del efecto terapéutico de una composición de la invención al momento de la administración a una paciente. El término “comprimido para suspensión”, como se usa en el presente documento, se refiere a un comprimido condensado que se desintegra rápidamente después de la colocación en agua.

[000109] Las formas de dosis líquidas adecuadas de una composición de la invención incluyen soluciones, suspensiones acuosas u oleosas, elixires, jarabes, emulsiones, formulaciones de aerosol líquido, geles, cremas, pomadas, *etc.* Dichas composiciones también pueden formularse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso.

[000110] En una aplicación, las composiciones líquidas o semisólidas, al momento del almacenamiento en un contenedor cerrado mantenido a temperatura ambiente, a temperatura refrigerada (*p. ej.*, alrededor de 5 a 10 °C) o a temperatura de congelación durante un período de alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 meses, exhiben, al menos, alrededor del 90%, al menos, alrededor del 92,5%, al menos, alrededor del 95% o, al menos, alrededor del 97,5% del compuesto de la antiprogestina original presente en ellas.

[000111] Las composiciones de la invención pueden incluir, si se desea, uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El término “excipiente” en el presente documento significa cualquier sustancia, que no sea un agente terapéutico, que se

0000032

usa como un medio o vehículo para la administración de un agente terapéutico a una paciente o que se agrega a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una dosis unitaria de la composición. Los excipientes incluyen, a modo de ejemplo, diluyentes, desintegrantes, agentes aglutinantes, adhesivos (p. ej., bioadhesivos), agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes modificadores de la superficie o surfactantes, fragancias, agentes para suspensión, agentes emulsificantes, vehículos no acuosos, conservantes, antioxidantes, adhesivos, agentes para ajustar el pH y la osmolaridad (p. ej., agentes amortiguadores), conservantes, agentes espesantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes que disimulan el gusto, colorantes o tinturas, potenciadores de la penetración y sustancias agregadas para mejorar el aspecto de la composición.

[000112] Opcionalmente, los excipientes utilizados en composiciones de la invención pueden ser sólidos, semisólidos, líquidos o combinados de estos. Las composiciones de la invención que contienen excipientes pueden prepararse mediante cualquier técnica conocida de farmacia que incluya la mezcla de un excipiente con un fármaco o agente terapéutico.

[000113] Opcionalmente, las composiciones de la invención incluyen uno o más diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico como excipientes. Los diluyentes adecuados incluyen, a modo de ejemplo, ya sea en forma individual o en combinación, lactosa, como la lactosa anhidra y la lactosa monohidrato; almidón, como el almidón directamente comprimible y el almidón hidrolizado (p. ej., Celutab™ y Emdex™); manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa (p. ej., Cerelease™ 2000) y dextrosa monohidrato; fosfato de calcio dibásico dihidratado; diluyentes basados en sacarosa; azúcar para repostería; sulfato de calcio monobásico monohidratado; sulfato de calcio dihidratado; lactato de calcio granulado trihidratado; dextratos; inositol; sólidos de cereales hidrolizados; amilosa; celulosas, incluida la celulosa microcristalina, fuentes aptas para uso alimentario de α -celulosa y celulosa amorfa (p. ej., Rexcel™) y celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona; y similares. Dichos diluyentes, si están presentes, constituyen, en total, alrededor del 5% a alrededor del 99%, alrededor del 10% a alrededor del 85%, o alrededor

000033

del 20% a alrededor del 80%, del peso total de la composición. Cualquier diluyente o diluyentes seleccionados preferentemente exhiben propiedades de flujo adecuadas y, en los casos en los que se deseen comprimidos, compresibilidad.

[000114] El uso de celulosa microcristalina extragranulada (esto es, celulosa microcristalina agregada a una composición granulada húmeda después de un paso de secado) puede usarse para mejorar la dureza (para los comprimidos) y/o el tiempo de desintegración.

[000115] Opcionalmente, las composiciones de la invención incluyen uno o más desintegrantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como excipientes, particularmente para formulaciones en comprimidos, en cápsulas o en otras formulaciones sólidas. Los desintegrantes adecuados incluyen, ya sea en forma individual o en combinación, almidón, incluido el glicolato sódico de almidón (*p. ej.*, Explotab™ de PenWest) y almidón de maíz pregelatinizado (*p. ej.*, National™ 1551, National™ 1550 y Colocorn™ 1500), arcillas (*p. ej.*, Veegum™ HV), celulosas, como la celulosa purificada, la celulosa microcristalina, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, la croscarmelosa de sodio (*p. ej.*, Ac-Di-Sol™ de FMC), alginatos, crospovidona y gomas, como las gomas de agar, guar, xantana, semilla de algarrobo, karaya, pectina y tragacanto.

[000116] Los desintegrantes pueden agregarse en cualquier paso adecuado durante la preparación de la composición, particularmente antes de un paso de granulación o durante un paso de lubricación antes de la compresión. Dichos desintegrantes, si están presentes, constituyen, en total, alrededor del 0,2% a alrededor del 30%, alrededor del 0,2% a alrededor del 10%, o alrededor del 0,2% a alrededor del 5%, del peso total de la composición.

[000117] Opcionalmente, las composiciones de la invención incluyen uno o más agentes aglutinantes o adhesivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como excipientes, particularmente para formulaciones en comprimidos. Dichos agentes aglutinantes y adhesivos preferentemente imparten una cohesión suficiente al polvo que se está colocando en comprimidos para permitir operaciones de procesamiento normales, como el tamaño, la lubricación, la compresión y el envasado, pero incluso permiten que el comprimido se desintegre y la composición se absorba al momento de la ingestión. Las agentes aglutinantes

adecuados y los adhesivos incluyen, ya sea en forma individual o en combinación, goma arábica; tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidón, como, por ejemplo, almidón pregelatinizado (*p. ej.*, National™ 1511 y National™ 1500); celulosas, como, por ejemplo, metilcelulosa y carmelosa de sodio (*p. ej.*, Tylose™); ácido algínico y sales de ácido algínico; silicato de aluminio y magnesio; polietilenglicol (PEG); goma de guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo, povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); hidroxipropilcelulosa (*p. ej.*, Klucel™); y etilcelulosa (*p. ej.*, Ethocel™). Dichos agentes aglutinantes y/o adhesivos, si están presentes, constituyen, en total, alrededor del 0,5% a alrededor del 25%, alrededor del 0,75% a alrededor del 15%, o alrededor del 1% a alrededor del 10%, del peso total de la composición.

[000118] Opcionalmente, las composiciones de la invención incluyen uno o más agentes humectantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico como excipientes. Los ejemplos no limitantes de surfactantes que pueden usarse como agentes humectantes en las composiciones de la invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctil sulfosuccinato de sodio, éteres de alquilfenilo de polioxietileno, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos de ácido graso y aceites de polioxietileno, por ejemplo, monoglicéridos y diglicéridos caprílicos/cápricos de polioxietileno (8) (*p. ej.*, Labrasol™ de Gattefossé), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); éteres de alquilo de polioxietileno, por ejemplo, éter cetoestearílico de polioxietileno (20), ésteres de ácido graso de polioxietileno, por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitán de polioxietileno, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80 (*p. ej.*, Tween™ 80 de ICI), ésteres de ácido graso de glicol propilénico, por ejemplo, laurato de glicol propilénico (*p. ej.*, Lauroglycol™ de Gattefossé), sulfato de laurilo de sodio, ácidos grasos y sales de estos, por ejemplo, ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres de ácido graso glicéricos, por ejemplo, monoestearato glicérico, ésteres de sorbitán, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán,

000035

monopalmitato de sorbitán y monostearato de sorbitán, tiloxapol, y mezclas de estos. Dichos agentes humectantes, si están presentes, constituyen, en total, alrededor del 0,25% a alrededor del 15%, alrededor del 0,4% a alrededor del 10%, o alrededor del 0,5% a alrededor del 5%, del peso total de la composición.

[000119] Opcionalmente, las composiciones de la invención incluyen uno o más lubricantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico (incluidos los antiadherentes y/o deslizantes), como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, ya sea en forma individual o en combinación, behapato de glicerilo (*p. ej.*, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales de este, incluidos magnesio (estearato de magnesio), estearatos de calcio y de sodio; aceites vegetales hidrogenados (*p. ej.*, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (*p. ej.*, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; sulfato de laurilo de sodio; y sulfato de laurilo de magnesio. Dichos lubricantes, si están presentes, constituyen, en total, alrededor del 0,1% a alrededor del 10%, alrededor del 0,2% a alrededor del 8%, o alrededor del 0,25% a alrededor del 5%, del peso total de la composición.

[000120] Los antiadherentes adecuados incluyen el talco, el almidón de maíz, la DL-leucina, el sulfato de laurilo de sodio y los estearatos metálicos. El talco es un antiadherente o deslizante usado, por ejemplo, para reducir el nivel de adherencia de la formulación a las superficies del equipo y, también, para reducir la estática en la mezcla. Uno o más antiadherentes, si están presentes, constituyen alrededor del 0,1% a alrededor del 10%, alrededor del 0,25% a alrededor del 5%, o alrededor del 0,5% a alrededor del 2%, del peso total de la composición.

[000121] Los deslizantes pueden usarse para promover el flujo de polvo de una formulación sólida. Los deslizantes adecuados incluyen el dióxido de sílice coloidal, el almidón, el talco, el fosfato de calcio tribásico, la celulosa en polvo y el trisilicato de magnesio. El dióxido de sílice coloidal se prefiere particularmente.

[000122] Las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más agentes antiespumantes. La simeticona es un agente antiespumante ejemplificativo. Los agentes

000036

antiespumantes, si están presentes, constituyen alrededor del 0,001% a alrededor del 5%, alrededor del 0,001% a alrededor del 2%, o alrededor del 0,001% a alrededor del 1%, del peso total de la composición.

[000123] Los antioxidantes ejemplificativos para el uso en la presente invención incluyen, a modo de ejemplo, el hidroxitolueno butilado, el hidroxianisol butilado, el metabisulfito de potasio y similares. Por lo general, uno o más antioxidantes, si se desea, están presentes en una composición de la invención en una cantidad de alrededor del 0,01% a alrededor del 2,5%, por ejemplo, alrededor del 0,01%, alrededor del 0,05%, alrededor del 0,1%, alrededor del 0,5%, alrededor del 1%, alrededor del 1,5%, alrededor del 1,75%, alrededor del 2%, alrededor del 2,25%, o alrededor del 2,5%, por peso.

[000124] En diversas aplicaciones, las composiciones de la invención pueden incluir un conservante. Los conservantes adecuados incluyen, a modo de ejemplo, cloruro de benzalconio, metilo, etilo, propilo o butilparabeno, alcohol de bencilo, alcohol feniletílico, bencetonio, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico o combinaciones de estos. Por lo general, el conservante opcional está presente en una cantidad de alrededor del 0,01% a alrededor del 0,5% o alrededor del 0,01% a alrededor del 2,5%, por peso.

[000125] En una aplicación, opcionalmente, las composiciones de la invención incluyen un agente amortiguador. Los agentes amortiguadores incluyen los agentes que reducen los cambios en el pH. Las clases ejemplificativas de agentes amortiguadores para el uso en diversas aplicaciones de la presente invención incluyen una sal de un metal del Grupo IA incluidos, por ejemplo, una sal de bicarbonato de un metal del Grupo IA, una sal de carbonato de un metal del Grupo IA, un agente amortiguador de metal alcalino o alcalinotérreo, un agente amortiguador de aluminio, un agente amortiguador de calcio, un agente amortiguador de sodio o un agente amortiguador de magnesio. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen carbonatos, fosfatos, bicarbonatos, citratos, boratos, acetatos, ftalatos, tartratos, succinatos de cualquiera de los anteriores, por ejemplo, fosfato, citrato, borato, acetato, bicarbonato y carbonato de sodio o de potasio.

000037

[000126] Los ejemplos no limitantes de agentes amortiguadores adecuados incluyen aluminio, hidróxido de magnesio, glicinato de aluminio, acetato de calcio, bicarbonato de calcio, borato de calcio, carbonato de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, ftalato de calcio, fosfato de calcio, succinato de calcio, tartrato de calcio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de hidrógeno dipotásico, fosfato dipotásico, fosfato de hidrógeno disódico, succinato disódico, gel de hidróxido de aluminio seco, acetato de magnesio, aluminato de magnesio, borato de magnesio, bicarbonato de magnesio, carbonato de magnesio, citrato de magnesio, gluconato de magnesio, hidróxido de magnesio, lactato de magnesio, aluminato de metasilicato de magnesio, óxido de magnesio, ftalato de magnesio, fosfato de magnesio, silicato de magnesio, succinato de magnesio, tartrato de magnesio, acetato de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, borato de potasio, citrato de potasio, metafosfato de potasio, ftalato de potasio, fosfato de potasio, polifosfato de potasio, pirofosfato de potasio, succinato de potasio, tartrato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, gluconato de sodio, fosfato de hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, lactato de sodio, ftalato de sodio, fosfato de sodio, polifosfato de sodio, pirofosfato de sodio, sesquicarbonato de sodio, succinato de sodio, tartrato de sodio, tripolifosfato de sodio, hidrotalcita sintética, pirofosfato de tetrapotasio, pirofosfato de tetrasodio, fosfato de tripotasio, fosfato de trisodio y trometamol. (Basado en parte en la lista proporcionada en The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N.J. (2001)). Además, pueden usarse combinaciones o mezclas de cualquiera de dos o más de los agentes amortiguadores mencionados anteriormente en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Uno o más agentes amortiguadores, si se desea, están presentes en las composiciones de la invención en una cantidad de alrededor del 0,01% a alrededor del 5% o alrededor del 0,01% a alrededor del 3%, por peso.

[000127] En diversas aplicaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes que aumentan la viscosidad. Los agentes ejemplificativos que aumentan la viscosidad incluyen, a modo de ejemplo, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, la

000038

etilcelulosa, la carragenina, el carbopol y/o combinaciones de estos. Por lo general, uno o más agentes que aumentan la viscosidad, si se desea, están presentes en las composiciones de la invención en una cantidad de alrededor del 0,1% a alrededor del 10% o alrededor del 0,1% a alrededor del 5%, por peso.

[000128] En diversas aplicaciones, las composiciones de la invención incluyen un “agente organoléptico” para mejorar las propiedades organolépticas de la composición. El término “agente organoléptico”, en el presente documento, se refiere a cualquier excipiente que puede mejorar el sabor o el olor de una composición de la invención, o ayudar a disimular un sabor u olor desagradable de una composición de la invención. Dichos agentes incluyen los edulcorantes, los agentes saborizantes y/o los agentes que disimulan el gusto. Los edulcorantes y/o agentes saborizantes adecuados incluyen cualquier agente que endulce o proporcione un sabor a una composición farmacéutica. Por lo general, los agentes organolépticos opcionales están presentes en una composición de la invención en una cantidad de alrededor de 0,1 mg/ml a alrededor de 10 mg/ml, alrededor de 0,5 mg/ml a 5 mg/ml o alrededor de 1 mg/ml.

[000129] Los edulcorantes o agentes saborizantes ejemplificativos incluyen, a modo de ejemplo, jarabe de goma arábica, anetol, aceite de anís, elixir aromático, benzaldehído, elixir de benzaldehído, ciclodextrinas, alcaravea, aceite de alcaravea, aceite de cardamomo, semilla de cardamomo, tinte de cardamomo, tintura de cardamomo, jugo de cereza, jarabe de cereza, canela, aceite de canela, agua de canela, ácido cítrico, jarabe de ácido cítrico, aceite de clavo de olor, cacao, jarabe de cacao, aceite de coriandro, dextrosa, eriodictión, extracto fluido de eriodictión, jarabe de eriodictión, aromático, etilacetato, etilvainillina, aceite de hinojo, jengibre, extracto fluido de jengibre, oleorresina de jengibre, dextrosa, glucosa, azúcar, maltodextrina, glicerina, glucirrizo, elixir de glucirrizo, extracto de glucirrizo, extracto puro de glucirrizo, extracto fluido de glucirrizo, jarabe de glucirrizo, miel, elixir isoalcohólico, aceite de lavanda, aceite de limón, tintura de limón, manitol, salicilato de metilo, aceite de nuez moscada, elixir de naranja amarga, aceite de naranja amarga, aceite floral de azahar, agua floral de azahar, aceite de naranja, cáscara de naranja amarga, cáscara de naranja dulce,

000039

tintura, tinte de naranja, jarabe de naranja, menta piperita, aceite de menta piperita, tinte de menta piperita, agua de menta piperita, alcohol feniletílico, jugo de frambuesa, jarabe de frambuesa, aceite de romero, aceite de rosas, agua de rosas, más fuerte, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, jarabe de zarzaparrilla, zarzaparrilla, solución de sorbitol, menta, aceite de menta, sacarosa, sucralosa, jarabe, aceite de tomillo, bálsamo de Tolú, jarabe de bálsamo de Tolú, vainilla, tintura de vainilla, vainillina, jarabe de cereza silvestre, o combinaciones de estos.

[000130] Los agentes que disimulan el gusto ejemplificativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclodextrinas, emulsiones de ciclodextrinas, partículas de ciclodextrinas, complejos de ciclodextrinas, o combinaciones de estos.

[000131] Los agentes para suspensión incluyen, a modo de ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas.

[000132] Los agentes emulsificantes ejemplificativos incluyen, a modo de ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán y goma arábica. Los vehículos no acuosos incluyen, a modo de ejemplo, aceites comestibles, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, glicol propilénico y alcohol etílico.

[000133] Los excipientes anteriores pueden tener múltiples funciones, tal como se conoce en el campo. Por ejemplo, el almidón puede servir como relleno y como desintegrante. La clasificación de excipientes mencionada anteriormente no debe interpretarse como limitante de ninguna manera.

[000134] Las composiciones de la presente invención pueden administrarse de cualquier manera, incluido, a modo de ejemplo, por vía oral, parenteral, sublingual, transdérmica, rectal, transmucosal, tópica, a través de inhalación, de administración bucal o de combinaciones de estos. La administración parenteral incluye, a modo de ejemplo, la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal, intraarticular, intracisternal e intraventricular.

000040

[000135] Una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de la composición requerida para su uso en la terapia varía con la duración del período en el que se desea realizar la actividad, y con la edad y la afección de la paciente que se tratará, entre otros factores, y es determinada en última instancia por el médico tratante. Sin embargo, en general, las dosis utilizadas para el tratamiento en seres humanos, por lo general, están en el rango de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 500 mg/kg por día, por ejemplo, alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 1 mg/kg por día o alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 100 µg/kg por día. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de alrededor de 1 a 100 mg, preferentemente de alrededor de 2 a 80 mg. El régimen de dosis puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. La dosis deseada puede administrarse en forma conveniente en una dosis única, o como dosis múltiples administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[000136] En forma ilustrativa, una composición de la invención puede administrarse a una paciente para proporcionar a la paciente una antiprogestina en una cantidad de alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, alrededor de 1 µg/kg, alrededor de 25 µg/kg, alrededor de 50 µg/kg, alrededor de 75 µg/kg, alrededor de 100 µg/kg, alrededor de 125 µg/kg, alrededor de 150 µg/kg, alrededor de 175 µg/kg, alrededor de 200 µg/kg, alrededor de 225 µg/kg, alrededor de 250 µg/kg, alrededor de 275 µg/kg, alrededor de 300 µg/kg, alrededor de 325 µg/kg, alrededor de 350 µg/kg, alrededor de 375 µg/kg, alrededor de 400 µg/kg, alrededor de 425 µg/kg, alrededor de 450 µg/kg, alrededor de 475 µg/kg, alrededor de 500 µg/kg, alrededor de 525 µg/kg, alrededor de 550 µg/kg, alrededor de 575 µg/kg, alrededor de 600 µg/kg, alrededor de 625 µg/kg, alrededor de 650 µg/kg, alrededor de 675 µg/kg, alrededor de 700 µg/kg, alrededor de 725 µg/kg, alrededor de 750 µg/kg, alrededor de 775 µg/kg, alrededor de 800 µg/kg, alrededor de 825 µg/kg, alrededor de 850 µg/kg, alrededor de 875 µg/kg, alrededor de 900 µg/kg, alrededor de 925 µg/kg, alrededor de 950 µg/kg, alrededor de 975 µg/kg o alrededor de 1 mg/kg de peso corporal.

000041

[000137] Las pacientes que reciben tratamiento con las composiciones de la invención instantánea deben ser monitorizadas en forma rutinaria para determinar sus niveles de estrógeno sérico y de glucocorticoides.

[000138] Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ayudar en la comprensión de las enseñanzas de la invención instantánea.

Ejemplo 1. Las formulaciones de la invención instantánea pueden prepararse como comprimidos.

[000139] Para obtener comprimidos a fin de practicar la invención instantánea, los siguientes ingredientes pueden prensarse juntos en una prensa de comprimidos:

10,0 mg	de 21-metoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona
140,5 mg	de lactosa
69,5 mg	de almidón de maíz
2,5 mg	de poli-N-vinilpirrolidona
2,0 mg	de aerosil
0,5 mg	de estearato de magnesio

[000140] Para obtener preparaciones oleosas a fin de practicar la invención instantánea, por ejemplo, los siguientes ingredientes pueden mezclarse juntos y cargarse en ampollas:

100,0 mg	de 21-metoxi-11 β -(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona
343,4 mg	de aceite de ricino
608,6 mg	de benzoato de bencilo

Ejemplo 2. Medición de las afinidades de unión *in vitro* de las antiprogestinas

[000141] Los análisis de unión competitivos se realizan usando preparaciones citosólicas.

000042

[000142] Para la medición de la unión al receptor de la progesterona (progesterone receptor, PR) y al receptor de glucocorticoides (glucocorticoid receptor, GR) de coneja, el citosol se prepara del útero o timo, respectivamente, de conejas no maduras sensibilizadas con estradiol. Para la unión al PR uterino de coneja, el citosol que contiene PR uterino de coneja se prepara en solución amortiguadora de TEGMD (10 mM de Tris, pH de 7,2; 1,5 mM de EDTA, 0,2 mM de molibdato sódico, glicerol al 10%, 1 mM de DTT) y se incuba con 6 nM 1,2- ^3H progesterona (NEN Life Science Products; 52 Ci/mmol); se agregan compuestos de prueba a concentraciones de 2 a 100 nM. Para la unión al GR tímico de coneja, el citosol se prepara en solución amortiguadora de TEGMD y se incuba con 6 nM 6,7- ^3H dex (NEN; 35 ó 40 Ci/mmol); se agregan compuestos de prueba a concentraciones de 2 a 100 nM.

[000143] Para la medición de la unión al receptor A de progesterona humana (receptor A de progesterona humana recombinante [recombinant human progesterone receptor-A, rhPR-A]) o a un receptor B de progesterona (receptor B de progesterona humana recombinante [recombinant human progesterone receptor-B, rhPR-B]), se preparan los extractos citosólicos de las células de insectos Sf9 infectadas con baculovirus recombinante que expresa hPR-A o hPR-B. El citosol Sf9 (preparado en la solución amortiguadora TEGMD que contiene los siguientes inhibidores de la proteasa: bacitracina a 100 $\mu\text{g/ml}$, aprotinina a 2 $\mu\text{g/ml}$, leupeptina a 94 $\mu\text{g/ml}$, pepstatina A a 200 $\mu\text{g/ml}$) se incuba con 6,8 nM 1,2,6,7,16,17- ^3H progesterona (NEN; 143 Ci/mmol); se agregan compuestos de prueba a concentraciones de 1 a 100 nM.

[000144] Después de la incubación durante toda la noche a 4 °C, los esteroides unidos y no unidos ^3H se separan mediante la adición de carbón recubierto con dextrano y la centrifugación a 2100 x g durante 15 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes de los análisis de GR se decantan y cuentan en un contador de centelleo líquido Beckman LS-1800. Los sobrenadantes que contienen PR se agregan con una pipeta en microplacas de 24 pocillos y se cuentan en un contador de centelleo líquido Packard TopCount. Los recuentos por minuto (counts per minute, cpm) se ingresan en RIASmart™ de Packard para el cálculo de las concentraciones efectivas (effective concentration, EC)₅₀. La afinidad de unión relativa para

000043

cada compuesto de prueba se calcula de la siguiente manera: (EC_{50} de estándar/ EC_{50} del competidor) x 100. El estándar para los análisis de unión de PR es P4 y el estándar para los análisis de unión de GR es dex.

Ejemplo 3. Medición de la actividad antiglucocorticoide y de la actividad del antagonista de la progesterona *in vivo*.

[000145] Para la medición de la actividad del antagonista de la progesterona *in vivo* de los compuestos de prueba, las células de cáncer del seno de seres humanos T47D-CO, que se cultivan en monocapas de medio mínimo esencial de Dulbecco (Dulbecco's minimal essential medium, DMEM) sin rojo de fenol complementado con suero fetal bovino (fetal bovine serum, FBS) al 10%, 10 U/ml de penicilina G y 10 µg/ml de sulfato de estreptomicina, se transfectan con un plásmido de gen indicador sensible a la hormona adecuado, por ejemplo, PRE₂-tk-LUC, que contiene dos copias de un elemento de respuesta de progestina/glucocorticoide/andrógeno en dirección 5' del promotor de timidina quinasa (thymidine kinase, tk) y el gen indicador de luciferasa (LUC) Firefly. Las células T47D-CO transfectadas se incuban con una concentración estimuladora máxima (predeterminada) de un progestágeno, por ejemplo P₄, en ausencia o en presencia de diversas concentraciones del compuesto de prueba durante 20 horas. La actividad de la LUC se determina usando el Sistema de análisis con luciferasa Promega y se determina la concentración inhibitoria (inhibitory concentration, IC)₅₀ del compuesto de prueba.

[000146] Para la medición de la actividad del antagonista de glucocorticoides *in vivo*, las células de hepatoblastoma humano HepG2, que se cultivan en monocapas de medio mínimo esencial (minimal essential medium, MEM)α complementado con FBS al 10% y penicilina/estreptomicina, se cotransfectan con un plásmido de gen indicador sensible a la hormona adecuado, como PRE₂-tk-LUC y un plásmido de expresión del GR. Las células HepG2 transfectadas se incuban con una concentración estimuladora máxima (predeterminada) de dexametasona, en ausencia o en presencia de diversas concentraciones

000044

del compuesto de prueba durante 20 horas. La IC_{50} del compuesto de prueba se determina midiendo la actividad de la LUC.

Ejemplo 4. La administración diaria crónica de CDB-4124 está asociada con efectos tóxicos en el hígado.

[000147] Los estudios iniciales realizados con Proellex (también conocido como CDB-4124) demostraron la eficacia del fármaco en cada dosis evaluada. El desarrollo de Proellex se centró en las dos dosis más altas evaluadas, 25 mg y 50 mg, en función de datos que sugieren que las dosis más altas suprimieron el engrosamiento endometrial y la posibilidad de que se produzca metrorragia uterina intermenstrual. Ni los estudios preclínicos en animales ni los pequeños ensayos en mujeres en Europa a las dosis más altas por períodos de hasta seis meses de exposición predijeron la toxicidad hepática que se exhibió en los estudios clínicos de Fase III realizados en una población diversa en los Estados Unidos. Proellex, administrado por vía oral a una dosis de 50 mg/día, exhibió una toxicidad hepática severa en aproximadamente el 3 al 4% de las mujeres que recibieron esta dosis. A 12,5 mg, no hubo señales de toxicidad hepática adversas distintas del placebo. Las concentraciones máximas de CDB-4124 y su metabolito monodesmetilado (CDB-4453) para la dosis de 12,5 mg fueron del 25% de la dosis de 50 mg. Todas las toxicidades hepáticas se resolvieron en las mujeres que regresaron para seguimientos de seguridad, incluidas aquellas que desarrollaron efectos adversos graves (serious adverse effect, SAE) asociados con el hígado. Los efectos observados cuando se administró Proellex por vía oral a 50 mg/día fueron significativamente más bajos en frecuencia e intensidad cuando se administró Proellex a 25 mg/día. Esta observación se amplió más por el hecho de que la duración más prolongada de la exposición se alcanzó en forma segura a una dosis de 25 mg/día que a una dosis de 50 mg/día, lo que sugiere que la duración de la exposición a dosis más bajas no necesariamente genera la misma toxicidad hepática que la que se observa a la dosis de 50 mg/día.

[000148] Hasta la fecha, más de 600 pacientes, incluidas mujeres con casos confirmados de endometriosis o fibromas uterinos, participaron en ensayos clínicos a doble ciego y de

000045

etiqueta abierta en los que las pacientes recibieron cápsulas orales diarias que contenían dosis de 12,5 mg, 25 mg o 50 mg de CDB-4124 (Proellex) durante más de un mes. De estas pacientes, alrededor de 500 recibieron Proellex y alrededor de 130 recibieron placebo. De las pacientes que recibieron Proellex, alrededor de 190 recibieron una dosis de 50 mg de CDB-4124 por día, alrededor de 260 recibieron una dosis de 25 mg de CDB-4124 por día y alrededor de 55 recibieron una dosis de 12,5 mg por día.

[000149] Las enzimas hepáticas se monitorizaron con frecuencia en las pacientes participantes. El nivel de las enzimas hepáticas en el que los ensayos clínicos se interrumpirían se estableció en un aumento de las aminotransferasas hepáticas mayor que el triple del límite superior normal (Upper Limit of Normal, ULN) ($\geq 3 \times \text{ULN}$) o igual que este.

[000150] Durante los ensayos clínicos, se determinó que trece pacientes exhibían un aumento en las enzimas hepáticas $\geq 3 \times \text{ULN}$, pero esto se confirmó con una prueba de repetición a las 48 horas en solo nueve pacientes. De las nueve pacientes con un aumento confirmado en las enzimas hepáticas $\geq 3 \times \text{ULN}$, siete fueron elevaciones lo suficientemente severas que debieron informarse a la Administración de Drogas y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) como SAE. Una de estas siete pacientes había estado recibiendo una dosis de 25 mg de CDB-4124 por día; las seis pacientes restantes habían estado recibiendo una dosis de 50 mg de CDB-4124 por día. Las enzimas hepáticas $\geq 3 \times \text{ULN}$ persistieron en cinco de las nueve pacientes que tuvieron un aumento confirmado en las enzimas hepáticas $\geq 3 \times \text{ULN}$. Estas cinco pacientes habían recibido previamente la dosis de 50 mg. Una de estas pacientes está recibiendo medicamentos por vía oral para el tratamiento de su afección hepática. Los ensayos clínicos que involucraron el CDB-4124 a todas las dosis se suspendieron en forma voluntaria como resultado de estos SAE y fueron colocados posteriormente en espera clínica por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos por razones de seguridad.

[000151] Los estudios farmacocinéticos realizados en las pacientes participantes detectaron una alta $C_{\text{máx}}$ y un tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) entre 1 y 2 horas después de la administración. También se detectaron grandes cantidades del metabolito

000046

monodesmetilado del CDB-4124, lo que indicó claramente el metabolismo de primer paso de la antiprogestina. Al proporcionar más evidencia de metabolismo de primer paso, los cultivos primarios de los hepatocitos humanos y animales producen el metabolito monodesmetilado del CDB-4124. El metabolismo del CDB-4124 por el hígado proporciona la oportunidad de que se produzca daño hepático y reduce en gran medida la concentración de la antiprogestina antes de que alcance la circulación sistémica. Por lo tanto, las vías de administración alternativas de las antiprogestinas que evitan el metabolismo de primer paso como, a modo de ejemplo, la intravenosa, la intramuscular y la sublingual, deben permitir que las antiprogestinas se absorban directamente en la circulación sistémica y, en consecuencia, proporcionar un método para tratar las afecciones dependientes de la progesterona al mismo tiempo que se evita la toxicidad hepática. Las vías de administración que evitan el metabolismo de primer paso también pueden requerir menos fármaco por dosis para alcanzar el mismo beneficio terapéutico en relación con la administración oral.

[000152] Se realizaron estudios preclínicos en roedores con tumores en el seno inducidos por 7,12-Dimetilbenz(a)antraceno (DMBA). Estos estudios demostraron la eficacia de los métodos de administración no oral del CDB-4124. En particular, el CDB-4124 administrado a través de una inyección subcutánea fue efectivo para reducir la cantidad y el tamaño de los tumores en el seno inducidos por DMBA, lo que proporcionó una prueba de concepto.

Ejemplo 5. La administración vaginal de CDB-4124 y CDB-4453 reduce las concentraciones sistémicas en comparación con la administración oral y evita el metabolismo de primer paso

[000153] Se administraron 25 mg de CDB-4124 o CDB-4453 (el metabolito monodesmetilado del CDB-4124) a perras Beagle, formulados como polvo micronizado o como supositorio vaginal. Tal como se muestra en la Figura 1, el CDB-4124 y el CDB-4453, cuando se administran por vía oral como polvo micronizado, se metabolizan rápidamente después de que se alcance una concentración plasmática máxima (C_{máx.}). En contraposición, cuando se administran los mismo compuestos a nivel local a través de,

000047

supositorio vaginal, los fármacos se metabolizan lentamente y las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x.}$) son relativamente bajas. Además, la exposición sistémica del fármaco es mucho menor cuando se administra a nivel local (compare el AUC del CDB-4124 y del CDB-4453 cuando se administran por vía vaginal en comparación con la vía oral).

[000154] Las concentraciones en circulación máximas ($C_{m\acute{a}x.}$) del CDB-4124 obtenido después de la administración vaginal a perras Beagle se extrapolaron a seres humanos para las dosis de 12,5 mg, 25 mg y 50 mg realmente administradas durante los estudios clínicos de Fase III. Como se puede observar en la Fig. 2, la $C_{m\acute{a}x.}$ predicha para la administración vaginal de la dosis de 12,5 mg de CDB-4124 en seres humanos es de aproximadamente el 6,5% de la misma dosis cuando se administra por vía oral y la $C_{m\acute{a}x.}$ predicha para la administración vaginal de la dosis de 50 mg de CDB-4124 en seres humanos es de aproximadamente el 2% de la misma dosis cuando se administra por vía oral.

Ejemplo 6. La biodisponibilidad del CDB-4124 en el útero es sorpresivamente baja cuando se administra por vía oral

[000155] Para determinar si los niveles en circulación bajos de CDB-4124 cuando se administra a nivel local podrían tener algún impacto que permita predecir la eficacia, se realizó un estudio antiClauberg en el que se coadministraron progesterona y diversas dosis de CDB-4124 en conejas no maduras sensibilizadas con estradiol a través de administración subcutánea u oral. Al menos 3 personas distintas altamente capacitadas evaluaron el útero de las conejas para detectar el crecimiento glandular, la complejidad y el “desarrollo” inducido por progesterona general. Se analizó la inhibición (por porcentaje) de la proliferación endometrial inducida por progesterona en cada dosis. Tal como se muestra en la Figura 3, la inhibición máxima se observó a una dosis de menos de 1 mg/kg cuando se administró CDB-4124 por vía subcutánea. Sin embargo, la inhibición máxima requirió un aumento de ~8 veces en la dosis cuando se administró por vía oral (es decir, 8 mg/kg). Lo que es más importante, la dosis de 8 mg/kg se corresponde estrechamente con la dosis de 50 mg/día de CDB-4124 administrada a las pacientes descritas en el Ejemplo 4. Esto demuestra que la

000048

concentración local efectiva de CDB-4124 en el endometrio se reduce en gran medida cuando el fármaco se administra por vía oral, muy probablemente como consecuencia del metabolismo de primer paso del fármaco. En consecuencia, a fin de alcanzar el efecto terapéutico, p. ej., para indicaciones localizadas en el aparato pélvico y reproductor, se requiere una dosis relativamente alta de CDB-4124 cuando se administra por vía oral, que se corresponde estrechamente con la dosis de CDB-4124 a la que se observaron efectos tóxicos en el hígado en el Ejemplo 4.

[000156] Se realizó otro estudio antiClausberg en el que se administró progesterona sola (vehículo control) a conejas no maduras sensibilizadas con estradiol, o en el que se les coadministraron progesterona y tres dosis de CDB-4124 por vía vaginal u oral. Se analizó la inhibición de la proliferación endometrial inducida por progesterona en cada dosis. La Fig. 3 muestra la disminución en el índice McPhail después de las dosis ascendentes de CDB-4124 administrado por cualquier vía. La inhibición máxima (es decir, una disminución en el índice McPhail a 1,5) se produjo a 0,2 mg/kg de CDB-4124 cuando se administró por vía vaginal, en comparación con los 0,8 mg/kg cuando se administró por vía oral. Los datos de este estudio muestran que la administración vaginal de CDB-4124 exhibe cuatro veces la actividad antiprogestacional de la misma dosis oral.

[000157] De manera acumulada, los datos indican que una dosis cuatro veces inferior de antiprogestina puede administrarse por vía vaginal en comparación con la dosis efectiva cuando se administra por vía oral, al mismo tiempo que se obtiene solo una pequeña fracción de las concentraciones en circulación máximas, en comparación con la administración oral; por lo tanto, se evita la toxicidad hepática. Por ejemplo, se observa una actividad antiprogestacional equivalente en el útero para una dosis oral de 50 mg de CDB-4124 y una dosis vaginal de 12,5 mg; sin embargo, la $C_{\text{máx}}$ observada con una dosis vaginal de 12,5 mg es solo el 2% de la observada con una dosis oral de 50 mg. La concentración local relativamente alta del fármaco alcanzada mediante la administración local permite una dosis relativamente baja del fármaco (en comparación con la administración oral) para alcanzar el efecto terapéutico para indicaciones localizadas en el aparato pélvico y reproductor (p. ej.,

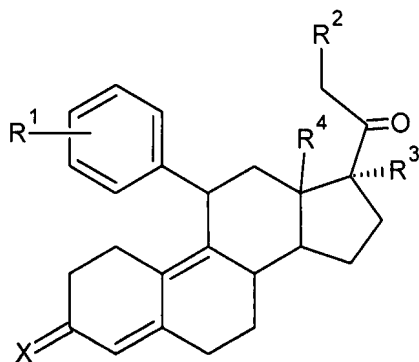
000049

endometriosis, fibromas uterinos y cáncer de ovario). Dado que no se alcanza una concentración alta del fármaco en la circulación sistémica (y el metabolismo de primer paso asociado del fármaco) mediante la administración local, evitar la toxicidad hepática severa observada en un pequeño porcentaje de pacientes después de la administración oral de CDB-4124 en estudios clínicos de Fase III previos a dosis de 25 y 50 mg es una ventaja sorprendente de administrar el fármaco a nivel local. Ventajas similares deberían redundar en favor de la administración local de otras antiprogestinas.

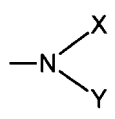
000050

Lo que se reivindica es lo siguiente:

1. Un compuesto que tiene la fórmula general:



o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde: R^1 se selecciona del grupo que incluye: alquilo; alquenilo; cicloalquilo; cicloalquenilo; arilo; H; CH_3SO ; CH_3SO_2 ;

acilo; alcoxi; tioalcoxi; tioalquilo, aciloxi; $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$;  donde X e Y son acilo; aziridinilo, azirinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, etoxipirrolidinilo, metoxipirrolidinilo, piperidinilo, etoxipiperidinilo, morfolinilo, etoximorfolinilo, oxazinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, etilpiperazinilo y diazinilo; R^2 se selecciona del grupo que incluye: hidrógeno, halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, acoxi, aciloxi, carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo, S-CN, S-acilo y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ donde R^6 es alquilo, alcoxialquilo o alcoxi; R^3 se selecciona del grupo que incluye: alquilo, hidroxilo, alcoxi y aciloxi con la condición de que R^3 sea distinto de acetoxi o propinilo; R^4 es hidrógeno o alquilo; y X se selecciona del grupo que incluye: $=\text{O}$, $=\text{N}-\text{OR}_5$ donde R_5 es hidrógeno o alquilo, OH, CH_2 , OAlk_1 y OCOAlk_2 , donde Alk_1 y Alk_2 son C1-C8 alquilo o C7-C15 aralalquilo, con la condición de que si R^1 está en la posición para y es $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NC}_4\text{H}_8$, $-\text{NC}_5\text{H}_{10}$, $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_4\text{H}_8$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$, X sea distinto de $=\text{O}$ o $=\text{N}-\text{OR}_5$, donde R_5 es hidrógeno o alquilo.

2. Un compuesto o sal de este de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_1 está en la posición para y se selecciona del grupo que incluye $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NC}_4\text{H}_8$, $-\text{NC}_5\text{H}_{10}$, $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_4\text{H}_8$ y $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$; y X se selecciona del grupo

000051

que incluye OH, CH₂, OAlk1 y OCOAlk2, donde Alk1 y Alk2 son C1-C8 alquilo o C7-C15 aralalquilo.

3. Un compuesto o sal de este de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₁ está en la posición orto o meta y se selecciona del grupo que incluye -OCH₃, -SCH₃, -NC₄H₈, -NC₅H₁₀, -NC₄H₈O, -CHO, -CH(OH)CH₃, -COCH₃, -O(CH₂)₂NC₄H₈ y -O(CH₂)₂NC₅H₁₀.

4. Un compuesto o sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ está en la posición para y se selecciona del grupo que incluye aziridinilo, azirinilo, azetidinilo, metoxipirrolidinilo, etoximorfolinilo, oxazinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, etilpiperazinilo y diazinilo.

5. Un compuesto o sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ está en la posición orto o meta y se selecciona del grupo que incluye aziridinilo, azirinilo, azetidinilo, metoxipirrolidinilo, etoximorfolinilo, oxazinilo, piperazinilo, metilpiperazinilo, etilpiperazinilo y diazinilo.

6. Un compuesto farmacéutico que incluye una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto o sal de este de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

7. Un método para producir un efecto antiprogestacional en una paciente, que incluye la administración a dicha paciente de una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto o sal de este de acuerdo con la reivindicación 1.

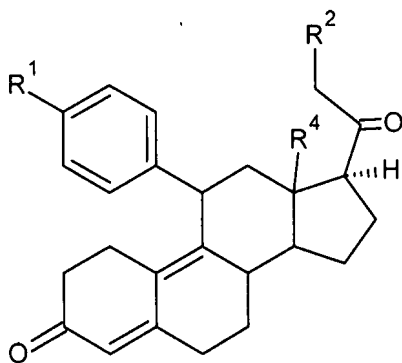
8. Un método para tratar una afección dependiente de la progesterona seleccionada del grupo que incluye endometriosis y dolor asociado con esta, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino, que incluye administrar una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de un compuesto o sal de este a una paciente que la necesite de acuerdo con la reivindicación 1.

000052

9. Un método para tratar una afección dependiente de la progesterona seleccionada del grupo que incluye endometriosis y dolor asociado con esta, adenomiosis, endometriomas del ovario, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino, que incluye administrar un compuesto a una paciente que lo necesite de acuerdo con la reivindicación 6.
10. El método de la reivindicación 9, donde la composición se administra a través de una vía seleccionada del grupo que incluye: vaginal, intrauterina y tópica, y donde la cantidad efectiva es menor que la cantidad efectiva cuando se administra por vía sistémica.
11. El método de la reivindicación 10, donde la composición está en una forma adecuada para la administración vaginal.
12. El método de la reivindicación 11, donde la composición es en forma de supositorio vaginal, gel o crema.
13. El método de la reivindicación 11, donde la composición se administra a nivel local en la mucosa vaginal de la paciente.
14. Un método para tratar una afección dependiente de la progesterona seleccionada del grupo que incluye endometriosis y dolor asociado con esta, adenomiosis, endometriosis o dolor asociado con esta, dismenorrea, fibromas uterinos, hiperproliferación endometrial, cáncer de ovario y cáncer de cuello uterino, que incluye administrar una cantidad efectiva desde el punto de vista terapéutico de una composición que consta de una antiprogestina a nivel local en la mucosa vaginal de una paciente que la necesite durante un período de, al menos, 4 meses.
15. El método de la reivindicación 14, donde la afección dependiente de la progesterona es la endometriosis o los fibromas uterinos.
16. El método de la reivindicación 14, donde la cantidad efectiva de la antiprogestina es menor que la cantidad efectiva cuando se administra por vía sistémica.

000053

17. El método de la reivindicación 14, donde la composición es en forma de supositorio vaginal, óvulo vaginal soluble, dispositivo intrauterino, gel tópico, parche transdérmico y pomada.
18. El método de la reivindicación 14, donde la composición se administra diariamente.
19. El método de la reivindicación 14, donde la composición se administra en forma intermitente.
20. El método de la reivindicación 14, donde la antiprogesterina es un compuesto de la fórmula general:



o una sal, un hidrato o un solvato de este aceptables desde el punto de vista farmacéutico, donde:

R^1 se selecciona del grupo que incluye $-N(CH_3)_2$ y $-NHCH_3$;

R^2 se selecciona del grupo que incluye halógeno, alquilo, acilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, carbonato de alquilo, cipioniloxi, S-alquilo y S-acilo; y

000054

R⁴ se selecciona del grupo que incluye hidrógeno y alquilo.

21. El método de la reivindicación 20, donde dicha antiprogestina se administra a una dosis de 0,5 mg/kg a 500 mg/kg.

22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 21, donde dicho compuesto se administra diariamente a una dosis de 50 mg.

23. El método de la reivindicación 20, donde el compuesto es 21-metoxi-17 α -acetoxi-11 β -(4 N, N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona.

000055

RESUMEN DE LA INVENCION

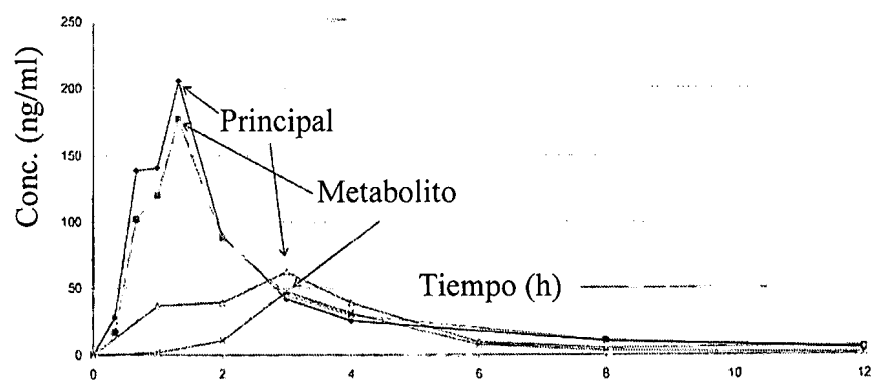
El objeto de la invención instantánea es pertinente para el campo del tratamiento de las afecciones dependientes de hormonas. Se divulgan nuevos compuestos y métodos para tratar estas afecciones. Las aplicaciones de la invención instantánea divulgan métodos para tratar la endometriosis, la dismenorrea, el cáncer del seno, los fibromas uterinos y la hiperproliferación endometrial.

000056

Figura 1

Comparación de administración oral en comparación con vaginal C_{máx.} y AUC
Dosis de 25 mg en la perra Beagle

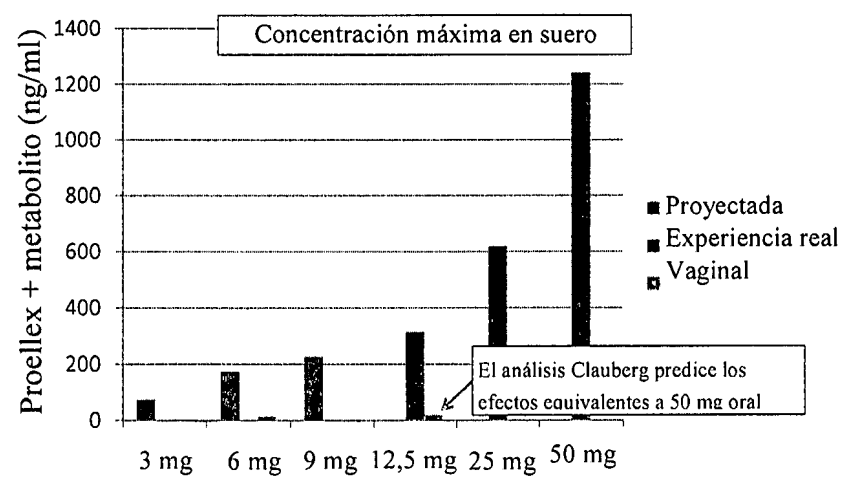
AUC	Administración oral	Administración vaginal
Molécula principal	188,7	102,4
Metabolito primario	183,1	64,0



000057

Figura 2

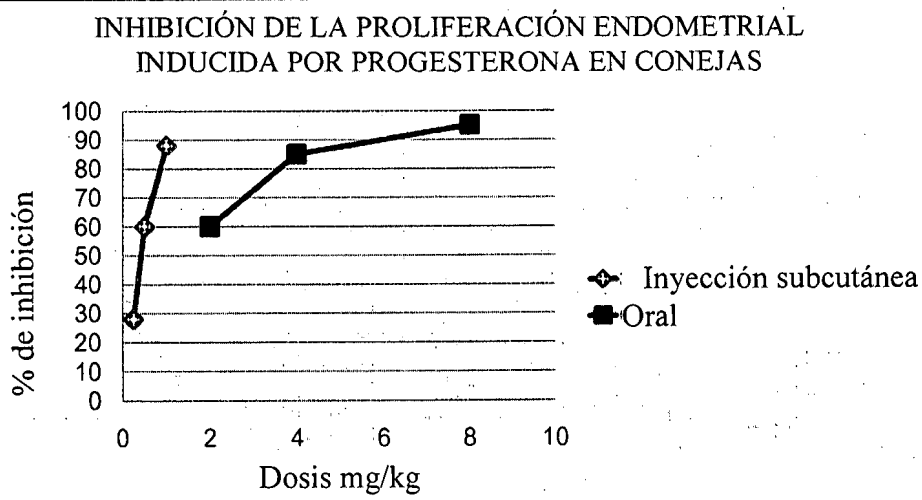
Cmáx. proyectada para estudio de dosis bajas actual



000058

Figura 3

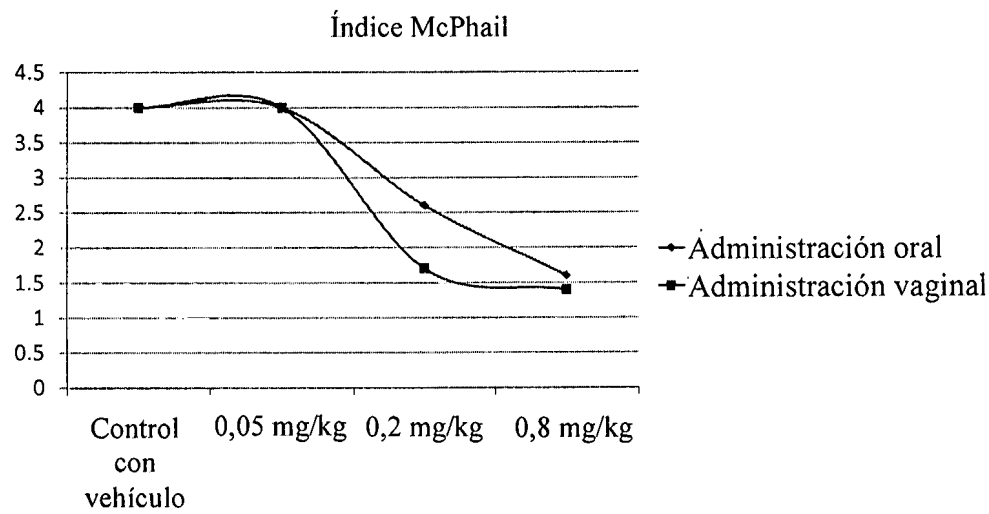
La vía de administración de Proellex puede tener un efecto en la respuesta de la dosis



000059

Figura 4

Evaluación in vivo de los efectos de la administración oral en comparación con vaginal en el endometrio de conejas



000060

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 September 2011 (29.09.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/119194 A1

(51) International Patent Classification:
C07J 41/00 (2006.01) *A61P 5/36* (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/062068

(22) International Filing Date:
23 December 2010 (23.12.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/316,263 22 March 2010 (22.03.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **RE-PROS THERAPEUTICS INC.** [US/US]; 2408 Timberloch Place, Suite B-7, The Woodlands, TX 77380 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PODOLSKI, Joseph, S.** [US/US]; 3 Pebble Hollow Court, The Woodlands, TX 77381 (US). **WIEHLE, Ronald, D.** [US/US]; 13903 Viewfield Court, Houston, TX 77059 (US).

(74) Agents: **CLOUGH, David W.** et al.; Howrey LLP, Docketing Department, 1299 Pennsylvania Avenue, N.W., Washington, DC 20004-2402 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))



WO 2011/119194 A1

000061

(54) Title: COMPOSITIONS AND METHODS FOR NON-TOXIC DELIVERY OF ANTIPROGESTINS

(57) Abstract: The subject matter of the instant invention is pertinent to the field of treatment of hormone-dependent conditions. New compounds and methods for treating these conditions are disclosed. Embodiments of the instant invention disclose methods for treating endometriosis, dysmenorrhea, breast cancer, uterine fibroids and endometrial hyperproliferation.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0095608

Bogotá D.C., Septiembre 17 de 2012 - 17:39:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353673386	17/09/2012	19.740.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-163077- -00000-0000

Fecha: 2012-09-20 15:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

000062

P 3504

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 17 de 2012 - 17:39:52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0095807

Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 09:46:35

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	80854	06/08/2012		1.478.000.00
RECIBO DE CA	999999999	80884	06/08/2012		170.000.00
RECIBO DE CA	999999999	87263	24/08/2012		2.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
13 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	390.000.00
			\$390.000.00

SON: **TRESCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-163077- -00000-0000

Fecha: 2012-09-20 15:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

000063

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 18 de 2012 - 09:46:35



No. 12-163077- -00000-0000

Fecha: 2012-09-20 15:02:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐