

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/EP2017/054704	International filing date (day/month/year) 01.03.2017	Priority date (day/month/year) 04.03.2016
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07J31/00 A61K31/567 A61P5/36		
Applicant BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Watchorn, Peter Telephone No. +31 70 340-0
--	--	--



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>2-4, 6, 13-15, 17-19</u>
	No: Claims	<u>1, 5, 7-12, 16</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>4, 6, 13-15</u>
	No: Claims	<u>1-3, 5, 7-12, 16-19</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The most relevant state of the art with consists of the following document:

D1 WO-A-2011/009531

The following documents are of relevance in assessing the inventive step of the presently claimed subject matter of claims 2, 4, 6 and 8:

D2 Arch. Biochem. Biophys. Vol 467(1) pp 76-86 (25-10-2007)

D3 Drug Metabolism & Diposition Vol 29(7) pp 976-982 (01.07.2001)

The following document is of relevance in assessing the novelty of the presently claimed subject matter:

D4 DATABASE WPI AN 2003-003875
& JP-A-2002 233378

1) Claims 9 and 10 relate to subject matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) PCT and Rule 67.1(iv) PCT as does claim 19, in so far as it relates to the activation of the pro-drug by the relevant enzyme *in vivo*. The patentability can be dependent on the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to compounds or compositions for use in a first or further medical treatment.

V.N - Novelty (Article 33(2) PCT)

2) Claim 1 relates to prodrugs of the compound:

- (11 β , 17 β)-17-hydroxy-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3-one (compound 2)

3) Claim 2 relates to prodrugs of the above compound, but wherein compounds with an alkylsulphonimidoyl substituent on the 11-phenyl group are excluded.

4) Claim 3 relates to prodrugs of the above compound, but wherein the compound (11. β .,17. β)-17-hydroxy-11-[4-RS-methylsulphonoimidoyl]-phenyl-17-(pentafluoroethyl)-estra-4,8-dien-3-one is excluded.

5) Claim 4 specifically relates to the compound:

- (3 α , 11 β , 17 β)-11-[4-(methylsulphonyl)phenyl]-17-(pentafluoroethyl)estra-4,9-dien-3,17-diol (compound 1)

6) Claim 1 does not define the structure of the claimed prodrugs of compound 2. Consequently, any compound converted *in vivo* to compound 2, will fall within the scope of claim 1. Document D1 discloses the synthesis of the parent drug (compound 2) in example 4 and also describes the synthesis of the corresponding 4-methylsulphonylimidoyl compound (4-Me-SO(NH)-) in example 8. D1 also indicates on page 2, paragraph 4, that 4-alkylsulfonylimidoyl compounds are converted *in vivo* to the corresponding sulfone compounds, meaning that the compound of example 8 is a prodrug of the compound of example 4. This is also borne out by the tests given in the tables on pages 32 and 33 of D1, where it is shown that the compound 2 (of example 4 of D1) has activity both *in vitro* and *in vivo*, whereas the corresponding 4-methylsulphonylimidoyl compound of example 8, only has activity *in vivo*.

7) As such, it can be seen that the compound of example 8 of D1 is a prodrug of compound 2. Consequently, claim 1 lacks novelty over D1 according to Article 33(2) PCT.

8) Claims 2 and 3 exclude by means of a disclaimer the compound known from example 8 of D1, but are otherwise the same as claim 1 (claim 2 contains a generic disclaimer and claim 3 a specific one, both of which remove this compound from the scope of these claims). As such, claims 2 and 3 are novel according to Article 33(2) PCT.

9) The preferred prodrug of compound 2 as specified in claim 4 is the 3 α -OH compound corresponding to the 3-ketone compound 2. This 3 α -OH compound is called compound 1. Compound 1 differs over the prodrug compound of example 8 of D1, in that it has a 3 α -OH group, whereas the compound of example 8 of D1 has a 3-ketone group and in that it has a 4-methylsulfonyl group on the 11-phenyl group whereas the compound of example 8 of D1 has a 4-MeS(O)(NH)- group. Consequently, compound 1 of claim 4 is novel according to Article 33(2) PCT as is the process for its production according to claim 14 and the pharmaceutical compositions containing it according to claim 6.

10) Claim 5 specifies pharmaceutical compositions of prodrugs of claim 1. Claim 33 of D1 likewise discloses such compositions ("Arzneimittel"). Consequently, claim 5 also lacks novelty over D1 according to Article 33(2) PCT as does the first medicinal indication of these compounds according to claim 7.

11) Claim 8 is a second medicinal indication claim specifying the compounds of claim 1 for the manufacture of a therapeutic drug for the treatment of gynaecological diseases, fertility control or emergency contraception. Claim 9 depends on claim 8 and indicates more specific diseases being: uterine fibroids and endometriosis. Furthermore, claims 10 and 11 are method of treatment claims specifying the use of the compounds of claim 1 in the treatment of the same diseases as specified in claims 8 and 9 respectively. All of the more specifically defined diseases mentioned in claims 9 and 11 as being treated by the compounds of claim 1 are also indicated as being treated by the compounds of D1 in claim 35 of that document. Consequently, claims 8-11 also lack novelty over D1 according to Article 33(2) PCT.

12) Claim 12 specifies "*A method for obtaining a prodrug according to claim 1 or 2*". It does not indicate any synthetic steps, starting materials or reagents, in fact no details of the process are given at all. Consequently, claim 12 covers *any* synthesis of *any* prodrug of compound 2. Since example 8 of D1 discloses the synthesis of the methyl-sulphonylimidoyl (MeS(O(NH)-) prodrug of compound 2 (see above), claim 12 also lacks novelty over D1 according to Article 33(2) PCT.

13) Claim 13 specifies a method according to claim 12, wherein the reaction step includes a reduction step, in particular a reaction with sodium borohydride. Such a reduction step is not used in example 8 of D1. Furthermore, it was also not used in the preparation of the starting materials used in example 8 as made according to examples 1 and 7 of D1, nor was it used in the document referred to in example 1 of D1 as being the source of the starting material for this example. As such, this claim is novel according to Article 33(2) PCT.

14) Claim 15 specifies a method according to claim 12, wherein the reaction step includes catalysis by an isolated Aldo-keto-reductase. Since this enzyme is not used in D1, this claim is novel according to Article 33(2) PCT.

15) Claim 16 specifies a prodrug activating agent which is an isolated cytochrome P450 enzyme, preferably CYP3A4. In this regard it is noted that simply stating the purpose of the product in a product claim does not change its identity nor does it change the scope of this product claim (it would do if this were a use claim). As such identifying this enzyme as being a prodrug activating agent does not in any way change the fact that this claim relates to a cytochrome P450 enzyme *per se*. Such proteins (enzymes) are well known in the state of the art in isolated form, see for example, the abstract of D4 and claim 7 of D5, which disclose CYP4A3. Consequently, claim 16 lacks novelty according to Article 33(2) PCT.

16) Claim 17 specifies the enzyme of claim 16 for use in therapy according to claims 7-9, which also use the prodrugs of claims 1-4. D5 discloses in claim 7 the cytochrome P450 enzymes as prodrug activators (the same purpose attributed to them in claim 16) and their use in the activation of pro-drugs in therapy, but in the activation of pro-drugs other than those of claims 1-4. Furthermore, D1 discloses a novelty destroying pro-drug for claim 1 in example 8 thereof, but does not disclose its activation by using cytochrome P450 enzymes. As such, claim 17 is novel according to Article 33(2) PCT.

17) Claim 18 specifies a composition containing the prodrug of claim 1 with the enzyme according to claim 16. Whilst D1 discloses a prodrug according to claim 1 (see above), no such enzymes are mentioned herein. As such, claim 18 is novel according to Article 33(2) PCT.

18) Claim 19 specifies the use of an activating agent for the activation of a pro-drug as defined in claims 1-4. Claim 28 of D5 also discloses the use of the same Cytochrome P450 enzymes as specified in claim 16 (see claim 6 of D5 and page 14, lines 11-14 of D5, which indicates that the P450 enzymes include the preferred CYP3A4 enzyme specified in claim 16) to activate a prodrug (see claim 28 of D5), but where the pro-drugs activated differ from those of claims 1-4. As such, claim 19 is novel over D5 according to Article 33(2) PCT.

V.IS - Inventive Step (Article 33(3) PCT)

19) The problem to be solved by the presently claimed subject matter is the provision (and conversion to the active form) of prodrugs of progesterone receptor modulators (see page 1, paragraph 1 of the description). The compounds of D1 are tested for activity as progesterone modulators (see the test results on pages 32 and 33 of D1 and also the statement made on page 1, paragraphs 1-3, where it is made clear that the compound 2, of which the compounds of the present claims are prodrugs, is a progesterone receptor modulator). Furthermore, the compound example 8 is a prodrug of compound 2 (see above). Consequently, D1 provides an identical solution to this same technical problem and as such the prodrugs of claim 1 lack inventive step according to Article 33(3) PCT, as does the non-novel process for the production of prodrugs according to claim 12, the non-novel pharmaceutical compositions of those prodrugs according to claim 5 and the non-novel medicinal indications and uses thereof according to claims 7-11.

20) Furthermore, claims 2 and 3 specify the pro-drugs according to claim 1, but where the compound of example 8 of D1 is excluded by means of a disclaimer. However, since, like claim 1, claims 2 and 3 do not specify the structures of the compounds claimed and only define them in terms of their being pro-drugs of

compound 2, then the structural differences between the compounds claimed in claims 2 and 3 and the specifically disclaimed compound of example 8 of D1 are considerably smaller than structural differences which exist between the structurally undefined compounds of claims 2 and 3 which are not excluded by the proviso. If, in the absence of evidence to this effect, the skilled person is to accept that all compounds of claims 2 and 3 solve the above mentioned problem, this means that the more minor changes necessary to move from the disclaimed compound known from example 8 of D1 to the claimed area of claims 2 and 3 is an evident step for the skilled person, in particular because these compounds of claims 2 and 3 are defined by reference to their function. As such, the subject matter of these claims represents an evident solution to the above mentioned problem and as such, it lacks inventive step according to Article 33(3) PCT.

21) The production of the prodrug of compound 2 by means of a reduction reaction is not taught in D1, where a novelty destroying pro-drug is produced by means not involving reduction. As such claims 13-15 which all specify such a reduction step, are not obvious to the skilled person (see however, section VIII below in relation to claims 13 and 15).

22) The cytochrome P450 enzymes of claim 16 are not novel. As such an inventive step cannot be recognised for these products according to Article 33(3) PCT.

23) Claim 17 specifies the P450 enzyme of claim 16 combined with the pro-drugs of claims 1-4 for use in therapy as defined in claims 7-9. However, it is clear that this oxidase enzyme cannot catalyse the conversion of all possible pro-drugs of compound 2 to the active drug, because not all pro-drugs covered by claim 1 are reduced forms of the active drug (for example the compound of example 8 of D1 is not a reduced form of compound 2). As such, it is clear that not all embodiments of this claim are able to solve the above mentioned technical problem because in some cases, the enzyme indicated in this claim will not be able to convert the pro-drug to the active compound and as such, claim 17 lacks inventive step according to Article 33(3) PCT in as far as it relates to combinations of enzyme and drug. Furthermore, where the enzyme does not contribute to the activity of the pro-drug because it does not convert it to the active drug, it is not taken into consideration for the assessment of inventive step of this claim because it makes no contribution to the solution of the technical problem, meaning that this claim lacks inventive step for the same reason as the compounds of claims 1-3. The same objection applies for the same reasons to claims 18 and 19.

24) The compound 1 of claim 4 addresses the same problem as that indicated above. This compound differs over the known prodrug of example 8 of D1 in that it has a 3 α -OH group, whereas the compound of example 8 of D1 has a 3-ketone group and in that it has a 4-methylsulfonyl group on the 11-phenyl group whereas the compound of example 8 of D1 has a 4-MeS(O)(NH)- group. Clearly, what is happening is that the 3 α -OH of compound 1 is being oxidised *in vivo* to the corresponding 3-one compound (compound 2). The structural differences between compound 1 and example 8 of D1 are such that there is no hint that it might be possible to likewise modify the 3-ketone substitution to arrive at a prodrug. However, starting from the drug itself (compound 2), it needs to be assessed whether or not it would have been evident to the skilled person, that the 3 α -OH group might be oxidised *in vivo*.

25) It is known to the skilled person that mammalian hydroxysteroid dehydrogenase enzymes exist *in vivo*. In particular, it is known that 3 α -OH hydroxysteroid dehydrogenase enzymes exist (see in particular D2, page 78, column 1, paragraph 3, where such enzymes AKR1C13, AKR1C16 and AKR1C17 are mentioned). Furthermore, D2 additionally performs experiments demonstrating the activity of these mammalian enzymes in oxidising the 3 α -OH group of various steroids to the corresponding 3-ketone (see the test results in table 2 on page 80 of D2). However, the compounds tested in D2 did not carry any substituent in position 11 of the steroid skeleton. Furthermore, neither D2 nor any other document, indicates whether or not the presence of such a large, bulky group would be tolerated by these enzymes. Consequently, it is not evident to the skilled person that the compound 1 of claim 4 would be converted (oxidised) to the active drug (compound 2). It is also noted that the only discussion of 11-aliphatic-substituted steroids and the metabolism at C3, was in the opposite direction, see D3, abstract, where 11. β -ethyl-norethisterone (having a 3-ketone group) was converted (reduced) in rat or mouse tissues to the corresponding 3 α -OH. Consequently, the fact that the 3 α -OH group of this 11-phenyl substituted steroid was oxidised *in vivo* to the corresponding 3-ketone group (and thus that the 3 α -OH compound 1 acts as a prodrug of compound 2) is unexpected and as such, compound 1 of claim 4 is an unobvious solution to the above mentioned problem and is, as such, inventive according to Article 33(3) PCT, as is the process for its production according to claim 14 and the pharmaceutical compositions containing it according to claim 6.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

26) Since claim 1 does not define which chemical modifications are to be made to compound 2 in order to arrive at a prodrug thereof, this means one of two scenarios applies, either:

- The skilled person reads claims 1-3 and immediately understands how to reduce this claim to practice without undue burden (thus complying with the criteria for accepting the clarity of a functional definition under Article 6 PCT - see the International Search and Preliminary Examination Guidelines 5.35), in which case, producing prodrugs of compound 2 would likewise have been equally evident starting from the disclosure of compound 2 in example 4 of D1, thus rendering claims 1-3 non-inventive for this additional reason (in addition to the arguments based on example 8 of D1 above); or;
- The skilled person reads claim 1 and is unable to reduce this claim to practice without undue burden, meaning that, whilst prodrugs of compound 2 might then have become inventive (had they also been novel), the claim defining these prodrugs is unclear according to Article 6 PCT (by reason of not complying with the criteria for accepting a functional definition according to the International Search and Preliminary Examination Guidelines 5.35).

27) Either way, claims 1-3 are fundamentally flawed as are all claims relying on this same functional definition of the prodrugs of compound 2.

28) Furthermore, claim 12 specifies a process for producing the pro-drugs of claim 1. However, this claim gives no technical details whatsoever relating to the claimed process (starting materials, reagents etc). Consequently, this claim is lacking any technical features and as such, it is unclear according to Article 6 PCT. Whilst claims 13 and 15 specify a reduction step (claim 13 only specifying a preferred reducing agent and claim 15 specifying the use of an AKR enzyme), a great many additional technical details are missing from these claims. What is the starting material for the reduction step? What is the product? What are the reaction conditions? As such, these claims are lacking any technical features and as such, they are also unclear according to Article 6 PCT.

PCT

Ausdruck (Original in elektronischem Format)

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name (FAMILIENNAME, Vorname)	In bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1(i)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, MILITZER, Hans-Christian

PCT

Ausdruck (Original in elektronischem Format)

VIII-2-2	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name (FAMILIENNAME, Vorname)	In bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-2(i) i)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, ROTTMANN, Antje

PCT

Ausdruck (Original in elektronischem Format)

VIII-2-3	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name (FAMILIENNAME, Vorname)	In bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-3(i) i)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, WAGENFELD, Andrea

PCT

Ausdruck (Original in elektronischem Format)

VIII-2-4	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name (FAMILIENNAME, Vorname)	In bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-4(i)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, IRLBACHER, Horst

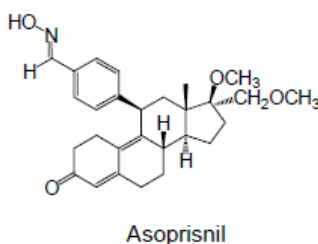
PROFÁRMACOS DEL MODULADOR SELECTIVO DEL RECEPTOR DE LA PROGESTERONA (MSRP) (11.BETA.,17.BETA.)-17-HIDROXI-11-[4-(METILSULFONIL)FENIL]-17-(PENTAFLUOROETIL)ESTRA-4,9-DIEN-3-ONA

La invención se refiere a Moduladores Selectivos del Receptor de la Progesterona (MSRP) en una forma de profármaco así como también a su aplicación en terapia. Los Moduladores Selectivos del Receptor de la Progesterona (MSRP) en cuestión son descritos en el documento WO2011/009531A1. Se descubrieron sorprendentemente los profármacos. La invención se refiere además a métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas, y a la utilización de dichos compuestos para la manufactura de composiciones farmacéuticas para el tratamiento o profilaxis de enfermedades tales como enfermedades ginecológicas y para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia. Preferentemente, las enfermedades ginecológicas son los Fibromas Uterinos o Endometriosis así como también los síntomas asociados conocidos de dichas enfermedades tales como el dolor pélvico, infertilidad, Sangrado Menstrual Abundante y sangrado entre períodos menstruales. Los profármacos son útiles como un agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

Antecedentes

Los Moduladores Selectivos del Receptor de la Progesterona (MSRP) tales como RU 486/Mifepristone en EP0057115A3 se dieron a conocer por primera vez en el año 1982 y han sido descritos muchas veces desde entonces. Cheng, L, et al en J Clin Endocrinol Metab, 1993; 77:873-877 investigaron el efecto de RU 486/Mifepristone sobre la distribución inmunohistoquímica de la prostaglandina E y su metabolito en tejido de la decidua y coriónico al principio del embarazo.

Se identificó el asoprisnil (J867) como un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) útil para terapia ginecológica; véase Deborah DeManno et al. (Steroids 68 (2003) 1019–1032). Los datos presentados en la presente invención demostraron que tanto Asoprisnil como su principal metabolito J912 exhiben efectos agonistas/antagonistas parciales en diversos modelos animales. La afinidad de unión a la progesterona de Asoprisnil (J867) era de alrededor del 299 % de Afinidad de Unión molar Relativa (AUR) mientras que J912 mostró una afinidad de unión a la progesterona de alrededor del 165 % de AUR.



Otros esteroides antagonistas del receptor de la progesterona con cadena lateral 17 α fluorada se publicaron en el documento WO98/034947 y en Fuhrmann et al., J. Med. Chem. 43, 5010 – 5016 (2000).

La biotransformación de 5(10)-estren-3 α ,17 β -diol en los testículos de sementales se describe en Dumasia et al. (Reunión N° 631, Guildford, vol 17, 1989, p1019-1020).

Síntesis

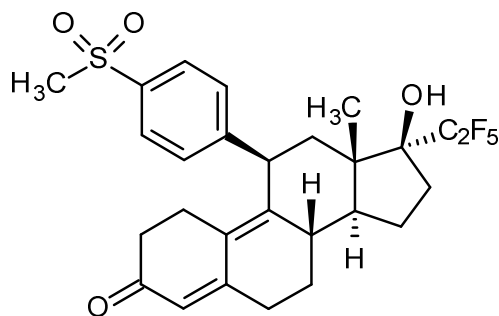
Los Moduladores Selectivos del Receptor de la Progesterona (MSRP) se describen en el documento WO2011/009531A1 para la profilaxis o tratamiento de enfermedad(es) tales como las enfermedades ginecológicas y para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia. La presente invención se refiere ahora a profármacos de Moduladores Selectivos del Receptor de la Progesterona (MSRP) como se describe en el documento WO2011/009531A1 y dicho documento queda incorporado a la presente invención. Se descubrió

sorprendentemente que el Compuesto 1 como se describe más adelante es un potente profármaco de uno de los MSRP como se describen en el documento WO2011/009531A1. Este profármaco es útil para la profilaxis o para el tratamiento de enfermedad(es) tales como las enfermedades ginecológicas. La presente invención se refiere a un método alternativo para la profilaxis o para el tratamiento de enfermedades ginecológicas donde el ingrediente activo se obtiene después de la metabolización del profármaco en el cuerpo.

Descripción

En un **primer aspecto**, la invención se refiere a un profármaco de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP).

En una realización adicional, la invención se refiere a profármacos donde el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es uno de los compuestos como se describe en el documento WO2011/009531A1 e incorporados a la presente. Más preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona como se describe más adelante



(Compuesto 2)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, la invención se refiere a un profármaco donde el profármaco es un derivado de la progesterona y con la condición de que el derivado de progesterona nunca es un compuesto que es

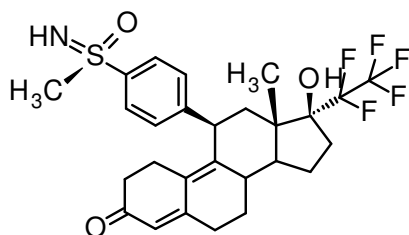
sustituido con un resto alquilsulfonimidoilo en el 11-fenilo u 11-bifenilo del derivado de la progesterona.

Preferentemente, el resto alquilsulfonimidoilo está en la posición 4 del anillo de 11-fenilo u 11-bifenilo. Alquilo es un alquilo C₁-C₆. Preferentemente, alquilo es metilo.

Preferentemente, el derivado de la progesterona está sustituido en la posición 17 con hidroxilo y pentafluoroetil.

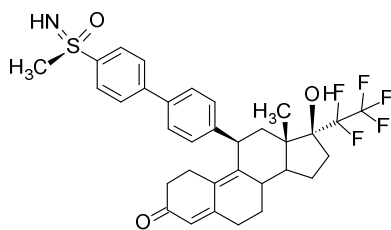
Más preferentemente, el profármaco nunca se trata de los siguientes compuestos

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(RS-metilsulfonimidoil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona con la fórmula como se describe más adelante



(Compuesto 3) y/o

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4'-(RS-metilsulfonimidoil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



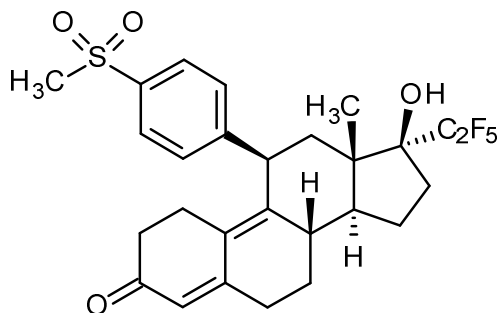
(Compuesto 4)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Aún más preferentemente, el profármaco nunca es el Compuesto 3.

En una realización preferida, la invención se refiere a un profármaco de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) donde

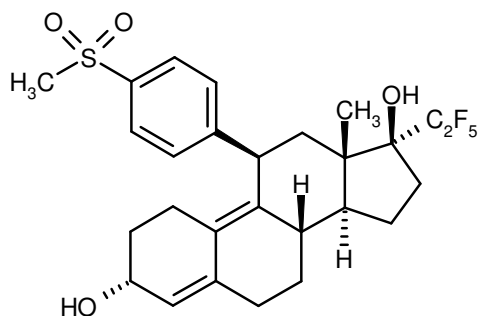
- el MSRP se selecciona entre (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona como se describe más adelante



(Compuesto 2)

o su sal farmacéuticamente aceptable y/o

- el profármaco se selecciona entre (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol como se describe más adelante



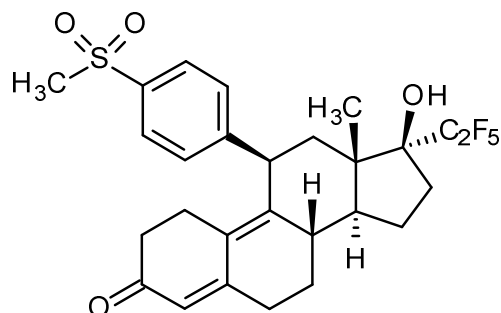
(Compuesto 1)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1) es un profármaco de (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) que es un MSRP como se describe en el documento WO2011/009531A1.

En un **segundo aspecto**, la invención se refiere a un método para obtener un profármaco de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP).

Preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es uno de los compuestos como se describen en el documento WO2011/009531A1 que se incorpora a la presente invención. Más preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona como se describe más adelante



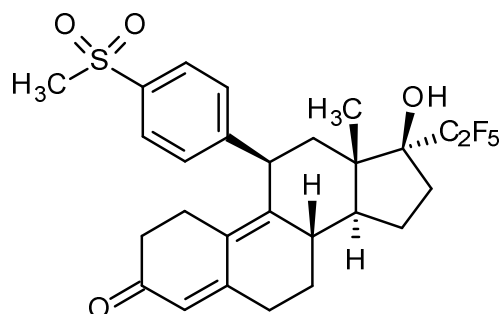
(Compuesto 2)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la invención se refiere a un método para obtener el profármaco de la invención de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP)

donde

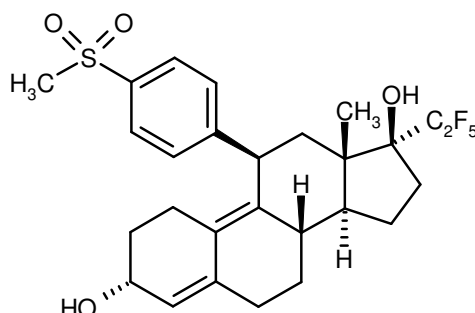
- el MSRP se selecciona entre (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona como se describe más adelante



(Compuesto 2)

o su sal farmacéuticamente aceptable y/o

- el profármaco se selecciona entre (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol como se describe más adelante



(Compuesto 1)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En otras palabras, la invención se refiere a un método para obtener (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1) que comprende la etapa de reducción en la cual (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) se hace reaccionar en presencia de un agente reductor.

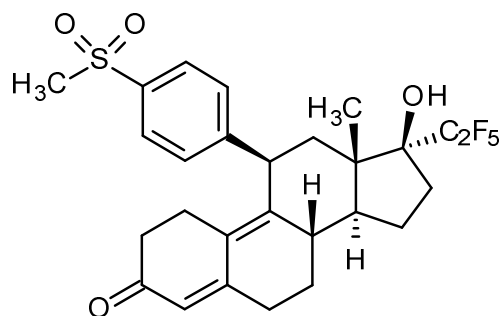
Se completa la etapa de reducción en presencia de un agente reductor. Los agentes reductores son bien conocidos en la técnica. Preferentemente, el agente reductor se selecciona entre borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), borohidruro de litio (LiBH₄), hidruro de diisobutilaluminio ((i-Bu)₂AlH). Más preferentemente, el agente reductor es borohidruro sódico.

En una realización adicional, la invención se refiere a un método para obtener el profármaco de la invención de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) que comprende una reacción bioquímica catalizada por enzimas Aldo-Ceto Reductasa (ACR). La reacción se lleva a cabo in-vitro o in-vivo, preferentemente in-vitro.

Los métodos son aplicables a todos los profármacos de la invención según lo descrito anteriormente.

En un **tercer aspecto**, la invención se refiere a un profármaco de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) útil como un fármaco terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades ginecológicas o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia.

Preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es uno de los compuestos según lo descrito en el documento WO2011/009531A1 que se incorpora a la presente invención. Más preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona como se describe más adelante

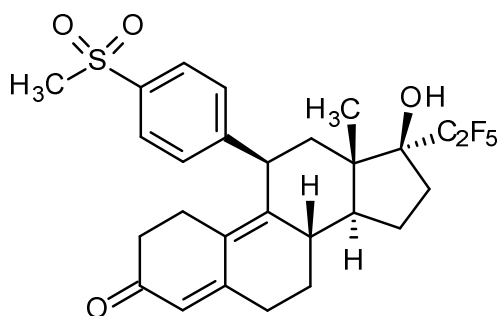


(Compuesto 2)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la invención se refiere a un profármaco de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) donde

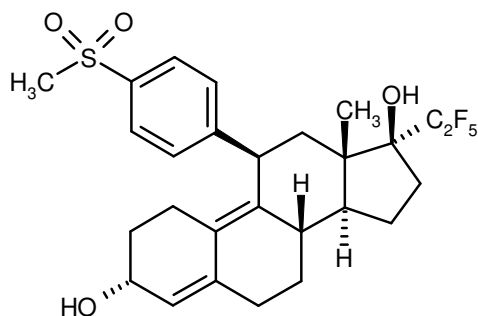
- el MSRP se selecciona entre (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona como se describe más adelante



(Compuesto 2)

o su sal farmacéuticamente aceptable y/o

- el profármaco se selecciona entre (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol como se describe más adelante



(Compuesto 1)

o su sal farmacéuticamente aceptable

que es útil como un fármaco terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades ginecológicas o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia.

Por consiguiente, la invención se refiere a un profármaco (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1) que es útil como fármaco terapéutico para el tratamiento

y/o la profilaxis de enfermedades ginecológicas o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia.

Preferentemente, la enfermedad ginecológica se selecciona entre fibromas uterinos, endometriosis y cánceres mamarios dependientes de hormonas. Más preferentemente, la enfermedad ginecológica se selecciona entre fibromas uterinos o endometriosis. Aún más preferentemente, la enfermedad ginecológica es fibromas uterinos. Aún más preferentemente, la enfermedad ginecológica es endometriosis.

Dicho de otro modo, la invención se refiere al uso de $(3\alpha,11\beta,17\beta)$ -11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1) como un profármaco.

Más preferentemente, las enfermedades ginecológicas se seleccionan entre fibromas uterinos y endometriosis y sus síntomas.

Los síntomas más comunes relacionados con los fibromas uterinos son dolor pélvico, infertilidad, Sangrado Menstrual Abundante (SMA) y sangrado o sangrado intermenstrual (spotting) entre períodos de menstruación. Preferentemente, el síntoma tratado es el Sangrado Menstrual Abundante (SMA).

Los síntomas más comunes relacionados con la endometriosis son el dolor pélvico y la dismenorrea (es decir, dolor excesivo durante la menstruación), dispareunia (es decir, dolor con la penetración) e infertilidad. Preferentemente, el síntoma tratado es la dismenorrea.

El profármaco de la invención se administra al paciente durante un período de doce (12) semanas hasta veinticuatro (24) semanas seguido por un período de descanso donde se discontinúa la administración del Compuesto 1 hasta que se producen uno (1) o dos (2) episodios de sangrado menstrual; opcionalmente se repiten los períodos de administración y descanso al menos una vez (1). Se repite el tratamiento tanto como sea necesario tal como dos (2) a cuatro (4). Si no se produce episodio alguno de sangrado menstrual después de la interrupción del tratamiento, entonces se reinicia el tratamiento según sea necesario, en

caso de que los síntomas vuelvan a aparecer o se diagnostique la enfermedad positivamente, después de un período de descanso correspondiente al tiempo estándar entre dos (2) episodios de sangrado menstrual (21-45 días).

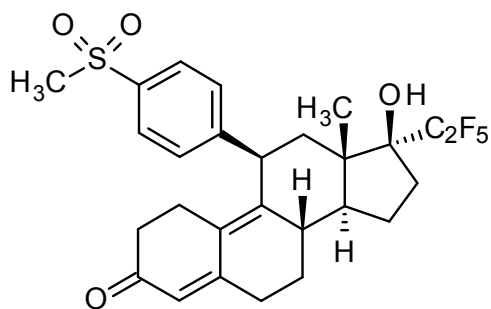
Un episodio de sangrado menstrual es al menos un día de sangrado menstrual.

El profármaco de la invención se administra diariamente al paciente en una dosis de aproximadamente 0,5 a 10 mg por unidad de dosificación, preferentemente de 0,5 a 5 mg por unidad de dosificación.

Los profármacos de la invención son según se describen precedentemente.

En un **cuarto aspecto**, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un profármaco de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es uno de los compuestos según lo descrito en el documento WO2011/009531A1 que se incorpora a la presente invención. Más preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona como se describe más adelante

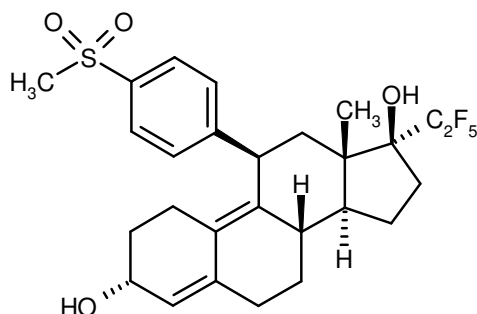


(Compuesto 2)

,

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende un profármaco que se selecciona entre (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol como se describe más adelante



(Compuesto 1)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica comprende el profármaco de la invención en la dosis de aproximadamente 0,5 a 10 mg por unidad de dosificación, preferentemente de 0,5 a 5 mg por unidad de dosificación.

En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende el profármaco de la invención mezclado opcionalmente con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Los profármacos de la invención son como se describieron precedentemente.

El excipiente farmacéuticamente aceptable incluye portadores, solventes o estabilizantes.

El experto en la técnica sabe cuales son los excipientes adecuados para las formulaciones, preparaciones o composiciones farmacéuticas deseadas.

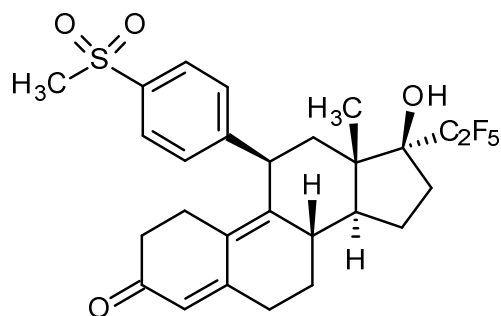
La administración de los compuestos, composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se lleva a cabo de cualquiera de las maneras generalmente aceptadas de administración disponibles en la técnica (vía

intravenosa, oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal o como un implante o endoprótesis vascular (stent), etc...). Se prefiere la administración por vía oral.

Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesita. Un paciente, para el propósito de la presente invención, es un mamífero, preferentemente un ser humano. Preferentemente, el paciente es una mujer.

En un **quinto aspecto**, la invención se refiere al uso de un profármaco de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) para la manufactura de un fármaco terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades ginecológicas o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia.

Preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es uno de los compuestos descritos en el documento WO2011/009531A1 que se incorpora a la presente invención. Más preferentemente, el Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) es (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona como se describe más adelante

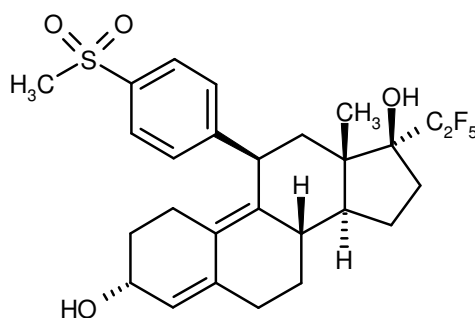


(Compuesto 2)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Los profármacos de la invención son como se describieron precedentemente.

Preferentemente, el profármaco se selecciona de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol como se describe más adelante



(Compuesto 1)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la invención se refiere al uso de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1) para la manufactura de un fármaco terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad ginecológica o para el control de la fertilidad y para la anticoncepción de emergencia.

Preferentemente, la enfermedad ginecológica se selecciona entre fibromas uterinos, endometriosis y cánceres mamarios dependientes de hormonas. Más preferentemente, la enfermedad ginecológica se selecciona entre fibromas uterinos o endometriosis. Aún más preferentemente, la enfermedad ginecológica es los fibromas uterinos. Aún más preferentemente, la enfermedad ginecológica es la endometriosis.

En otras palabras, la invención se refiere a un método para la profilaxis o el tratamiento de una o varias enfermedades que comprende la etapa:

- Administrar a un mamífero una cantidad eficaz de $(3\alpha,11\beta,17\beta)$ -11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1).

Preferentemente, el profármaco se administra a un paciente que necesita el tratamiento donde la cantidad administrada del profármaco da como resultado el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades ginecológicas, preferentemente de los fibromas uterinos, la endometriosis o los cánceres mamarios dependientes de hormonas o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia. Preferentemente, las enfermedades ginecológicas se seleccionan entre fibromas uterinos o endometriosis.

En una realización adicional, la invención se refiere al profármaco de la invención según lo definido anteriormente para utilizar en terapia y/o como profilaxis.

En una realización adicional, la invención se refiere al profármaco de la invención según lo definido anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades ginecológicas y sus síntomas o para el control de la fertilidad y para la anticoncepción de emergencia.

Preferentemente, las enfermedades ginecológicas se seleccionan entre fibromas uterinos y endometriosis y sus síntomas.

Los síntomas más comunes relacionados con los fibromas uterinos son dolor pélvico, infertilidad, Sangrado Menstrual Abundante (SMA) y sangrado o sangrado intermenstrual entre los períodos de menstruación. Preferentemente, el síntoma tratado es el Sangrado Menstrual Abundante (SMA).

Los síntomas más comunes relacionados con la endometriosis son el dolor pélvico y la dismenorrea (es decir dolor excesivo durante la menstruación), dispareunia (es decir, dolor durante la penetración) e infertilidad. Preferentemente, el síntoma tratado es la dismenorrea.

El profármaco de la invención se administra al paciente durante un período de doce (12) semanas hasta veinticuatro (24) semanas seguido por un período de descanso en el cual se deja de administrar el

Compuesto 1 hasta que se produce uno (1) o dos (2) episodios de sangrado menstrual; opcionalmente se repiten los períodos de administración y de descanso al menos una (1) vez. Se repite el tratamiento tanto como sea necesario tal como dos (2) a cuatro (4) veces. En caso de no ocurrir episodio alguno de sangrado menstrual después de la interrupción del tratamiento entonces se reinicia el tratamiento según sea necesario, debido a la reaparición de los síntomas o debido al diagnóstico positivo de la enfermedad, después de un período de descanso correspondiente al tiempo estándar entre dos (2) episodios de sangrado menstrual (21-45 días).

Un episodio de sangrado menstrual es al menos un día de sangrado menstrual.

El profármaco de la invención se administra diariamente al paciente en la dosis de aproximadamente 0,5 a 10 mg por unidad de dosificación, preferentemente de 0,5 a 5 mg por unidad de dosificación.

Los profármacos de la invención son como se describieron precedentemente.

En un **sexto aspecto**, la invención se refiere a un agente activador del profármaco para activar al profármaco de la invención según lo definido precedentemente donde el agente de activación del profármaco es un Citocromo P450 aislado, preferentemente el Citocromo P450 aislado es CYP3A4.

Activador significa que el profármaco se convierte en un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) activo útil para el tratamiento de un paciente que sufre de enfermedades ginecológicas seleccionadas entre fibromas uterinos y endometriosis y sus síntomas o para posibilitar el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia.

En una realización adicional, la invención se refiere a un agente activador del profármaco que se combina con el profármaco de la invención según

lo definido precedentemente para utilizar en terapia y/o en la profilaxis como se definió precedentemente.

En un **séptimo aspecto**, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende

- Agente activador del profármaco según lo definido anteriormente,
- Profármaco según lo definido anteriormente y
- Opcionalmente mezclado con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En un **octavo aspecto**, la invención se refiere a un método para activar el profármaco según lo definido anteriormente contactando el profármaco con el agente activador del profármaco. El contacto del profármaco con el agente activador del profármaco se produce in-vivo o in-vitro, preferentemente in-vitro.

Los profármacos de la invención son como se describieron precedentemente.

Definiciones:

Los profármacos son entidades químicas que sufren modificaciones enzimáticas que dan como resultado un fármaco biológicamente activo. De hecho, la entidad química es metabolizada en el cuerpo y se convierte en una forma activa. La tecnología de los profármacos es una estrategia importante para dirigir la acción del fármaco a células y tejidos específicos y así disminuir la toxicidad o los efectos secundarios sobre las células no objetivo. N. Bodor et al., 22 Ann. Rep. Med. Chem. 303-313 (1987); T. Krenitsky et al., 81 P.N.A.S. USA 3209-3213 (1984); J. Hjelle et al., 229 J. Pharmacol. Exp. Ther. 372-380 (1984); S. Magnan et al., 25 J. Med. Chem. 1018-1021 (1982); M. Orlowski et al., 212 J. Pharmacol. Exp. Ther. 167-172 (1980). Los profármacos son compuestos inactivos o parcialmente activos los cuales se vuelven terapéuticamente activos por

uno o varios procesos metabólicos en el cuerpo humano o animal luego de la ingesta del profármaco. La activación del profármaco también puede ocurrir in-vitro.

Los profármacos pueden ser profármacos ligados a un portador y bioprecusores. El profármaco ligado a un portador es el resultado de una ligación temporaria de la molécula activa con un resto de transporte. Los profármacos de ese tipo son menos activos o inactivos en comparación con el fármaco activo parental. El resto de transporte se seleccionará por su no toxicidad y su capacidad de asegurar la liberación del principio activo con cinética eficaz. Si bien los bioprecusores son el resultado de una modificación molecular del principio activo, por sí solo, mediante la generación de una nueva molécula que es capaz de ser un sustrato para las enzimas metabolizantes liberadoras del principio activo como un metabolito.

El término agente reductor se refiere a un compuesto que dona un electrón a otra especie. Los agentes reductores comunes incluyen a los metales potasio, calcio, bario, sodio y magnesio, y también compuestos que contienen el ion H, que son NaH, LiH, LiAlH_4 y CaH_2 . El borohidruro sódico (NaBH_4) es un agente reductor preferido.

El término "enfermedades ginecológicas" se refiere a afecciones dependientes de estrógeno seleccionadas del grupo que comprende fibroma uterino, endometriosis, sangrado excesivo, sangrado anormal y sangrado disfuncional o una combinación de una o varias de estas enfermedades.

Los fibromas son tumores no cancerosos benignos que se originan de la capa de la musculatura lisa, el miometrio y el tejido conectivo adicional del útero. Los fibromas uterinos son también conocidos como mioma, hipertrofia uterina, leiomiomata uterino, leiomioma, mioma, fibromioma, leiofibromioma, fibroleiomioma, fibroma, hipertrofia del miometrio, fibrosis uterina, y metritis fibrótica. El tratamiento de los fibromas uterinos reduce o achica el tamaño de los fibromas o elimina los fibromas del paciente.

La endometriosis se caracteriza por la presencia de tejido del tipo endometrio fuera de la cavidad del útero, más frecuentemente en la cavidad peritoneal. La endometriosis afecta casi de manera exclusiva a las mujeres premenopáusicas y es una afección sumamente prevalente y sumamente subdiagnosticada.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un portador farmacéuticamente aceptable es, preferentemente, un portador que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente en concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo de tal modo que cualquier efecto secundario adjudicable al portador no debilite los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto es, preferentemente, aquella cantidad la cual produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección en particular que se está tratando.

El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, Para las formas de dosificación sólidas orales (por ejemplo, polvos, comprimidos y cápsulas), pueden utilizarse según lo apropiado portadores tales como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de la granulación, lubricantes, aglutinantes.

Se puede incorporar el profármaco de la invención en las formas de administración expresadas. Esto puede realizarse de una manera conocida per se mezclando con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, inter alia,

- rellenos y portadores (por ejemplo celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato cálcico (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®),
 - bases de ungüentos (por ejemplo jalea de petróleo, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),
 - bases para supositorios (por ejemplo polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
 - solventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, triglicéridos de longitud de cadena media, aceites grasos, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
 - surfactantes, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecil sulfato sódico), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tal como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tal como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitán (tal como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tal como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tal como, por ejemplo, Pluronic®),
- Para la administración parenteral, el portador generalmente comprenderá agua estéril, si bien también pueden prepararse otros ingredientes que ayudan a la solubilidad o sirven como conservantes, en cuyo caso se emplearán portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo.

El término profármaco incluye un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos.

WO2011/009531A1 describe Moduladores Selectivos del Receptor de la Progesterona (MSRP) de fórmula I (adjunta a la presente) y compuestos preferidos según lo descrito a continuación:

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfanil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

(11 β ,17 β)-11-[4-(Etilsulfanil)fenil]-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-{4-[(RS)-metilsulfinil]fenil}-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

(11 β ,17 β)-11-[4-(Etilsulfonil)fenil]-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

(11 β ,17 β)-11-[4-(Bencilsulfanil)fenil]-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

sulfonamida de N-[[4-[(11 β ,17 β))-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]fenil](RS)(metil) oxido- λ 6-sulfaniliden]-4-metilbenceno,

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(RS-metilsulfonimidoil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

sulfonamida de N-[[4'-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bifenil-4-il](RS)(metil) oxido- λ 6-sulfaniliden]-4-metilbenceno,

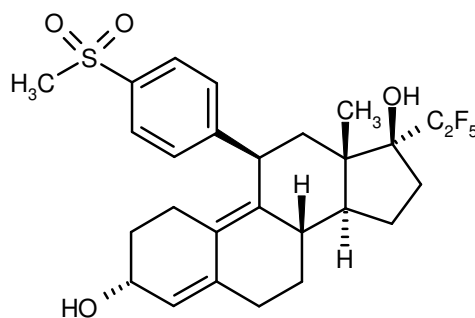
(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4'-(RS-metilsulfonimidoil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona,

(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4'-sulfanilbifenil-4-il)estra-4,9-dien-3-ona,
 4'-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida,
 sulfonamida de 4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-N,N-dimetilbenceno, todos incluidos en la presente por referencia.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos se proporcionan para explicar la invención sin restringirla de ninguna manera.

Ejemplo 1: Síntesis de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1)



(Compuesto 1)

PM: 546,60 g/mol; MF: C₂₇ H₃₁ F₅ O₄ S

a) Producción del material de partida:

La producción de (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (CAS-No. 1262108-14-4; Compuesto 2) se describe en WO2011/009531 y en DE 102009034362 y puede llevarse a cabo por analogía con las instrucciones contenidas en dichos documentos.

b) Producción de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1):

Se disuelven 50 g (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) en 500 ml de

metanol. Se agregan 3,5 g (1 equiv.) de borohidruro sódico en porciones a 0 – 5 °C agitando al mismo tiempo. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 6 horas a 5 °C, se agregan lentamente 170 ml de agua, se agita la mezcla resultante durante 1 hora y se filtra. Se seca la torta de filtración durante 16 horas a 45°C en un vacío. Rendimiento intermedio: 46,9 g (mezcla de Compuesto 1 y el isómero 3-beta en una relación de ~ 2 : 1).

Se cromatografiaron 45,9 g de la mezcla diastereoisomérica antes mencionada disueltos en 462 ml de diclorometano y 76 ml de metanol en 78 inyecciones en 500 g de Kromasil Diol 10MYM/60A con n-hexano/acetato de etilo (55:45 v/v) (diámetro de columna 80 mm, velocidad de flujo 160 ml/min, 22°C +/- 3°C). Se recolectaron las fracciones deseadas individualmente, se limpiaron y concentraron hasta sequedad en un vacío. Se secó el residuo en un alto vacío. Rendimiento: 25,9 g (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoro-etil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1).

EM (ESI, modo neg.): 591 m/z (M – H⁺ + HCOOH)

¹H-RMN (D6-DMSO; 500,13 MHz): 7,82 ppm (d, 2H, aromat.), 7,46 ppm (d, 2H, aromat.), 5,76 ppm (s, 1H, OH), 5,42 ppm (bs, 1H, olefina, 4-H), 4,62 ppm (d, 1H, OH), 4,48 ppm (m, 1H, bencilo, H-11), 4,08 ppm (m, 1H, H-3), 3,18 ppm (s, 3H, CH₃-SO₂-), 2,58 bis 1,15 ppm (diversos m, 16H), 0,44 ppm (s, 3H, CH₃)

¹³C-RMN (D6-DMSO; 125.8 MHz): 152,28 ppm (s, cuart.), 137,73 ppm (s, cuart.), 134,05 ppm (s, cuart.), 133,13 ppm (s, cuart.), 130,87 ppm (s, cuart.), 128,03 ppm (s, CH), 127,86 ppm (s, CH), 126,78 ppm (s, CH), 122 – 114 ppm (m complejo, CF₃-CF₂-), 83,21 (t, cuart., C-17), 65,20 ppm (s, CH, C-3), 51,46 ppm (d, CH), 50,09 ppm (s, cuart., C-13), 43,51 ppm (s, CH₃-SO₂-), 39,48 ppm (s, CH, C-11), 38,63 ppm (d, CH₂), 38,22 ppm (s, CH), 32,48 ppm (s, CH₂), 32,28 ppm (s, CH₂), 29,90 ppm (s, CH₂), 28,35 ppm (s, CH₂), 24,60 ppm (s, CH₂), 23,74 ppm (s, CH₂), 16,29 ppm (s, CH₃).

Ejemplo 2: Ensayo de aborto en ratas hembra

El ensayo abortivo (= actividad abortiva en el principio del embarazo de la rata) informado aquí es la hipótesis de que la progesterona es esencial para un embarazo inalterado en todas las fases de un embarazo intrauterino de mamíferos. Por ese motivo, los compuestos con actividad antagonista de progesterona son eficaces a través del bloqueo de los receptores de la progesterona en el endometrio. Esto conduce a la terminación del embarazo.

Diseño y método del estudio

Especie y raza: rata Wistar Han

Sexo y edad: hembra, 9 – 14 semanas

Peso corporal: 180 – 200 g

Criador: Charles River, 97633 Sulzfeld, Alemania

Proveedor: Charles River, 97633 Sulzfeld, Alemania

Temperatura ambiente: 20-22 °C

Humedad relativa: 50-70%

Periodo de luz: luz artificial; 12 horas de día (desde las 06.00 a.m. hasta las 06.00 p.m.), ciclo nocturno de 12 horas.

Condiciones de mantenimiento: mantenida convencionalmente en alojamientos de animales con aire acondicionado

Jaulas: los animales se mantuvieron en jaulas Makrolon® tipo IV

Tipo de alimento: Ssniff®, en pellets (granulado)

Horario de la alimentación: ad libitum

Tipo de agua: agua corriente por medio de botellas de agua

Horario de la toma de agua: ad libitum

Las ratas fueron entregadas después del apareamiento en el d2 (=día 2 de embarazo, =d2 p.c.) directamente del proveedor de los animales. A continuación, los animales fueron distribuidos al azar en grupos de tratamiento o de control. Los animales recibieron el compuesto de ensayo o vehículo por vía oral una vez al día desde el día 5-7 de embarazo. En el

día de la autopsia (d9) los animales fueron sacrificados con CO². El estudio se llevó a cabo con diferentes dosificaciones de compuesto de ensayo que era el Compuesto 1.

Desde el día 5-7 de embarazo, 6 animales en un grupo recibieron la misma dosis del Compuesto 1 por vía oral una vez al día por la mañana. Había 4 grupos de tratamientos, con dosificaciones de 0,05, 0,2, 0,5, 2,0, 5,0 y 10,0 mg/kg por día del Compuesto 1 y un grupo de vehículo solamente.

Se analizó la actividad antagonista de la progesterona de la siguiente manera: Se evaluó la ausencia de sitios de implante como aborto completo, la presencia de sitios de implante hemorrágico y/o revertido (definidos como sitios de nidación patológica) como aborto incompleto. La tasa total de aborto indica el porcentaje de animales por grupo afectado por un evento abortivo (ya sea por sitios de implante patológico o por abortos completos).

Resultados:

Después de la administración oral del Compuesto 1 en dosis de 0,5 mg/kg/día, 1 mg/kg/día, 2 mg/kg/día, 5 mg/kg/día y 10 mg/kg/día, en todos los animales se han probado eventos abortivos (= tasa total de aborto: 100%). A 0,2 mg/kg/d solamente un animal de seis mostró sitios de implantación patológica y 5 animales no estaban afectados. Véase la Tabla 1.

Tabla 1: Actividad antagonista del RP del Compuesto 1 en la terminación del embarazo al principio del mismo en ratas después de la administración oral (N=6 animales/grupo).

Compuesto	Vía de aplicación	Dosis [mg/kg*día]	tasa total de aborto [%]	Aborto completo [%]	Sitios de nidación patológica [%]
Compuesto 1	p.o.	0,05	0	0	0
Compuesto 1	p.o.	0,2	17	0	17
Compuesto 1	p.o.	0,5	100	50	50
Compuesto 1	p.o.	1,0	100	83	17
Compuesto 1	p.o.	2,0	100	100	0
Compuesto 1	p.o.	5,0	100	100	0
Compuesto 1	p.o.	10,0	100	100	0
vehículo	p.o.	-	0	0	0

WO2011/009531 informó para el Compuesto 2 acontecimientos de aborto similares.

Ejemplo 3: Concentraciones plasmáticas y parámetros farmacocinéticos de Compuestos 1 y 2 del diseño y método de estudio

Bajo las mismas condiciones a las descritas en el Ejemplo 2, se administraron a las ratas tres dosis únicas de Compuesto 1 (0,2, 1,0 y 5 mg/kg/día). Se extrajeron muestras de sangre de las ratas en diversos puntos de tiempo (1, 2, 4, 7 y 24h, N = 3 animales en cada punto de tiempo), para permitir el cálculo del AUC (0-24) y C_{max} de compuesto 1 y compuesto 2 en plasma de rata.

Se almacenaron las muestras plasmáticas a -15°C hasta el análisis. Se determinaron el compuesto 1 y el compuesto 2 en plasma después de la precipitación proteica con acetonitrilo que contenía los patrones internos para el compuesto 1 y para el compuesto 2. Se analizó el sobrenadante por separación empleando cromatografía líquida a presión elevada y detección espectrométrica de masas en tándem.

El límite inferior de cuantificación (LIC) para el Compuesto 1 fue de 1,00 µg/L, el rango lineal entre 1.00 y 200 µg/L. El límite inferior de cuantificación (LIC) para el Compuesto 2 fue de 0,200 µg/L, el rango lineal entre 0,200 y 200 µg/L. Se utilizó un volumen de muestra de 0,1 mL de plasma.

La precisión para el Compuesto 1 osciló entre 0,97 y 3,73 %, la precisión entre 99,8 y 101,3 %, para el Compuesto 2, la precisión osciló entre 2,01 y 6,19 %, precisión entre 92,3 y 96,6 % calculado a partir de las muestras de control de calidad del estudio.

Resultados

Se encontró que la concentración máxima de Compuesto 2 en plasma de rata después de la administración oral única de Compuesto 1 a ratas hembra era de 10,5 µg/L (0,2 mg/kg), 66 µg/L (1,0 mg/kg) y 235 µg/L (5,0 mg/kg), respectivamente. El AUC (0-24h) era de 90,6 µg*h/L (0,2 mg/kg), 435 µg*h/L (1,0 mg/kg) y 2060 µg*h/L (5,0 mg/kg). Se detectó solamente una cantidad muy baja de compuesto 1 remanente en plasma de rata con concentración máxima de <1,00 µg/L (0,2 mg/kg), 3,36 µg/L (1,0 mg/kg) y 12,9 µg/kg (5,0 mg/kg), respectivamente. No pudo calcularse AUC alguna de compuesto 1 (véase la Tabla 2).

Estos resultados indican una conversión metabólica intensa de Compuesto 1 en Compuesto 2 en ratas.

Por ende, la eficacia del Compuesto 1 observada en el modelo de ensayo actual se debe a la actividad antagonista del receptor de la progesterona del Compuesto 2 que se formó metabólicamente en ratas. La exposición marginal del Compuesto 1 observada después de su administración a las ratas indicó que el Compuesto 1 tiene una contribución insignificante con la eficacia medida en el ensayo de aborto en rata.

Tabla 2:

Compuesto de ensayo	Vía de aplicación	Dosis [mg/kg*día]	Compuesto 1	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 2
			Cmax [µg/L]	AUC (0-24 h) [µg*h/L]	Cmax [µg/L]	AUC (0-24 h) [µg*h/L]
Compuesto 1	p.o.	0,2	< 1,00	n.c.	10,5	90,6
Compuesto 1	p.o.	1,0	3,36	n.c.	66	435
Compuesto 1	p.o.	5,0	12,9	n.c.	235	2060

El compuesto 1 se convierte casi por completo en el Compuesto 2 en rata.

Ejemplo 4: Ensayo de transactivación del receptor de progesterona (RP) de los Compuestos 1 y 2

Compuesto 1: Método

Se llevó a cabo un ensayo de transactivación en células SK-N-MC (células de neuroblastoma humano) transfectadas establemente con un plásmido que expresa el RP-A humano (pRChPR-A-neo) y un gen reportero (LUC) ligado a un promotor de respuesta a hormona (MMTV (Virus del Tumor Mamario Murino)).

Se cultivaron células pre-privadas de suero durante 16 horas ya sea en ausencia (control negativo) o en presencia de concentraciones en aumento del Compuesto 1 (5,1 pmol/L, 26 pmol/L, 0,13 nmol/L; 0,64 nmol/L, 3,2 nmol/L, 16 nmol/L, 80 nmol/L, 400 nmol/L, 2 umol/L y 10 µmol/L), para determinar la actividad agonista. Como un control positivo para la inducción del gen reportero, se trataron las células con la progestina sintética promegestona (10 pmol/L, 30 pmol/L, 91 pmol/L, 0,27 nmol/L, 0,82 nmol/L, 2,5 nmol/L, 7,4 nmol/L, 22 nmol/L, 67 nmol/L, 200 nmol/L). Para la determinación de la actividad antagonista, se trataron las células con 0,1 nmol/L de promegestona y adicionalmente, con concentraciones en aumento del Compuesto 1 (5,1 pmol/L, 26 pmol/L,

0,13 nmol/L; 0,64 nmol/L, 3,2 nmol/L, 16 nmol/L, 80 nmol/L, 400 nmol/L, 2 μ mol/L y 10 μ mol/L). Como un control positivo para la inhibición de la transcripción del gen reportero, se cultivaron células con concentraciones en aumento de la antiprogestina mifepristona (10 pmol/L, 30 pmol/L, 91 pmol/L, 0,27 nmol/L, 0,82 nmol/L, 2,5 nmol/L, 7,4 nmol/L, 22 nmol/L, 67 nmol/L, 200 nmol/L).

Se determinó la actividad de la LUC (LUC = luciferasa) en lisados celulares y se mide como RLU (unidades relativas de luz).

Tabla 3:

Receptor A de la progesterona (PR-A)	Potencia IC₅₀ [nmol/l]
Compuesto 1	5,3

Compuesto 2: Método según lo descrito en WO2011/009531

Células SK-N-MC (células de neuroblastoma humano), las cuales han sido establemente transfectadas con plásmidos, las cuales expresan al receptor B de la progesterona humana (pRChPR-B-neo) o el receptor A de la progesterona humana (pRChPR-A-neo) y una construcción reportera (pMMTV-LUC), se incubaron durante 24 horas ya sea en ausencia (control negativo) o en presencia de cantidades en aumento del Compuesto 2 respectivo (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 μ mol/l), a fin de determinar la eficacia agonista. Como control positivo de la inducción del gen reportero, se trataron las células con el gestágeno sintético promegestona (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 μ mol/l). Para la determinación de la actividad antagonista, se trataron las células con 0,1 nmol/l de promegestona y adicionalmente con cantidades en aumento del respectivo compuesto de ensayo (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 μ mol/l). Se determinó la actividad del gen reportero LUC (LUC = luciferasa) en los lisados celulares y se midió como RLU (unidades relativas de luz).

Tabla 4:

Receptor A de la Progesterona (PR-A)	Potencia IC ₅₀ [nmol/l]
Compuesto 2	0,096

Resultados:

El compuesto 2 es un antagonista muy fuerte en ambas isoformas de RP, RP-A y RP-B, sin actividad agonista alguna con una IC₅₀ de 0,096 nM para el RP-A.

El compuesto 1 exhibe una actividad antagonista significativamente inferior que el compuesto 2. La IC₅₀ es 5,3±1,43 nM para el RP-A.

Ejemplo 5: Metabolismo *in vitro* de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1) etiquetado con ¹⁴C en microsomas hepáticos humanos

Se incubaron microsomas hepáticos humanos con (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(¹⁴C-metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1).

Buffer de incubación	difosfato potásico 50 mM (pH 7.4)
sistema generador de NADPH	NADPH 1,2 mM
	glucosa-6-fosfato 8 mM
	KCl 38 mM
	solución de MgCl 5 mM
	100 U/mL de glucosa-6-fosfato
deshidrogenasa	
Temperatura	baño de agua con agitación a 37°C, 90
rpm	

Sustrato	1 μ M de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol de una solución madre con 0,1 mM en acetonitrilo
Concentración proteica	0,5 mg/mL
Tiempos de medición	0, 0,25, 0,5, 0,75 h
Volumen de incubación	250 μ L

Se preincubó la mezcla de incubación que contenía buffer, sistema de reconstitución y proteína microsomal a 37°C durante 3 min. Se inició la incubación mediante la adición de la solución que contenía (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1). Se incubaron las muestras a 37°C en un baño de agua en agitación de operación continua. Se detuvo la reacción de incubación mediante la adición de 160 μ L de acetonitrilo. Se centrifugaron las incubaciones detenidas durante 10 minutos a 13000 rpm (4°C) y se almacenaron a -18°C hasta que se analizaron posteriormente. Se examinaron 50 μ L del sobrenadante mediante cromatografía y se detectaron por radiometría y espectrometría de masas.

Como resultado de este examen, se observó una marcada disminución en la proporción de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-,17- diol (Compuesto 1) después de 1 hora de incubación en comparación con la muestra antes del inicio de la incubación (0 horas). Se había formado una gran cantidad de (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-penta-fluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) en la muestra de incubación después de 1 hora. Esto se identificó en las muestras mediante parámetros de espectrometría de masas (masa molecular precisa [M-H] = 543,162847, EM/EM fragmentos de m/z 543: 527, 487, 466, 448, 376, 349, 315, 236, 163) y el tiempo de retención en el radiocromatograma así como también en el cromatograma de masas.

Estos parámetros corresponden a aquellos de (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) producido sintéticamente. Véase la Figura 1.

Figura 1: Concentración- transcurso del tiempo de Compuesto 2 y del Compuesto 1 después de incubación del Compuesto 1 en microsomas hepáticos humanos

Ejemplo 6: Concentraciones plasmáticas de Compuesto 3 (WO2011/009531A2 ejemplo 8 – Sulfoximina) y su metabolito propuesto compuesto 2, diseño del estudio y método

Bajo las mismas condiciones a las descritas en el Ejemplo 3, se administró el Compuesto 3 (5 mg/kg/día) a ratas hembra en una dosis de 5 mg/kg. Se extrajeron muestras de sangre de las ratas en diversos puntos de tiempo (0,5, 1, 3, 6 h, N = 3 animales en cada punto de tiempo), para permitir el cálculo del AUC (0-inf) del compuesto 3 y el compuesto 2 en plasma de rata.

Se almacenaron las muestras de plasma a -15°C hasta el análisis. Se determinaron el compuesto 3 y el compuesto 2 en plasma después de la precipitación proteica con acetonitrilo que contenía los patrones internos para el compuesto 3 y para el compuesto 2. Se analizó el sobrenadante por separación empleando cromatografía líquida de alta presión y detección espectrométrica de masas en tándem.

AUC (0-inf) significa Área Bajo la curva de Concentración plasmática versus tiempo (0-inf) de cero hasta el infinito.

Resultados

Se descubrió que la exposición en términos de AUC (0-inf) de Compuesto 3 en plasma de rata después de la administración oral única de 5 mg/kg de compuesto 3 a ratas hembra era 1235 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$.

Se descubrió que la exposición en términos de AUC (0-inf) de Compuesto 2 en plasma de rata después de la administración oral única de 5 mg/kg

de compuesto 3 a ratas hembra era de 586 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ (véase la Tabla 5). Estos resultados indican una conversión metabólica del Compuesto 3 en el Compuesto 2 en ratas. Por ende, la eficacia del Compuesto 3 podría deberse en parte a la actividad antagonista hacia el receptor de la progesterona del Compuesto 2 que se formó metabólicamente en ratas.

Tabla 5:

Compuesto de Ensayo Administrado	Vía de aplicación	Dosis [mg/kg*día]	Compuesto 3 AUC (0-inf) [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$]	Compuesto 2 AUC (0- inf) [$\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$]
Compuesto 3	p.o.	5 mg/kg	1235	586

La Tabla 5 muestra que el Compuesto 3 se convierte parcialmente en el Compuesto 2 en rata.

Ejemplo 7: Metabolismo *in vitro* de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1) etiquetado con ^{14}C en enzima CYP3A4 humana recombinante

Se incubó CYP3A4 humana recombinante con (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(^{14}C -metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1).

Buffer de incubación	difosfato potásico 50 mM (pH 7.4)
sistema generador de NADPH	NADPH 1,2 mM
	glucosa-6-fosfato 8 mM
	KCl 38 mM
	solución de MgCl 5 mM
	100 U/mL de glucosa-6-fosfato
deshidrogenasa	
Temperatura	baño de agua con agitación a 37°C

Sustrato	1 μ M de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol de una solución madre con 0,1 mM en acetonitrilo
Concentración proteica	100 pmol/mL
Tiempos de medición	0, 0,5, 2 h
Volumen de incubación	400 μ L

Se preparó la mezcla de incubación que contenía buffer, sistema de reconstitución y proteína CYP3A4 y se colocó en un baño de agua con agitación a 37°C. Se inició la incubación mediante la adición de la solución que contenía (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1). Se incubaron las muestras a 37°C en un baño de agua con agitación en continuo funcionamiento. Se retiraron 200 μ L de la mezcla de incubación después del tiempo de incubación y se detuvo la reacción mediante la adición de 120 μ L de acetonitrilo en un baño de hielo. Se centrifugaron las incubaciones detenidas durante 10 minutos a 12000 rpm (7°C). Después de retirar el sobrenadante del pellet de proteína, se almacenó el sobrenadante a -20°C hasta su análisis posterior. Se examinaron 50 μ L de los sobrenadantes mediante cromatografía y se detectaron por radiometría y espectrometría de masas.

Como resultado de este examen, se observó una marcada disminución en la proporción de (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-,17- diol (Compuesto 1) después de 0,5 y 2 horas de incubación en comparación con la muestra antes del inicio de la incubación (0 hr). Se había formado una gran cantidad de (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-penta-fluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) en en la muestra de incubación después de 30 horas. Esto se identificó en las muestras mediante los parámetros espectrométricos de masas (masa molecular precisa [M-H] = 543,162847, EM/EM fragmentos de m/z 543: 527, 487, 466, 448, 376, 349, 315, 236, 163) y el tiempo de retención en el radiocromatograma así como también en el

cromatograma de masas. Estos parámetros corresponden a aquellos de la (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) producida sintéticamente. Adicionalmente, después de 120 min de incubación, la cantidad de compuesto 2 disminuyó notablemente con la formación de un patrón complejo de sus productos de oxidación y reducción.

Los resultados indican que la formación de compuesto 2 a partir del compuesto 1 es catalizada principalmente por la enzima CYP3A4.

Tabla 6: Metabolismo *in vitro* de Compuesto 1 con enzima rhCYP3A4 (% de 14C-radioactividad del compuesto 1 y del compuesto 2 en muestras de incubación)

Tiempo de incubación con rhCYP3A4 [h]	Compuesto 1 (%)	Compuesto 2 (%)	Otros metabolitos de Compuesto 1 identificados (%)
0	82	9,1	5,5
0,5	52	36	13
2	2,7	16	81

Ejemplo 8: Concentraciones plasmáticas de Compuesto 1 en humano con y sin coadministración de Itraconazol, diseño del estudio y método

Se administró el compuesto 2 a 14 mujeres posmenopáusicas sanas como una dosis oral única de 4 mg. A continuación, se administró una dosis oral diaria de 200 mg de Itraconazol (inhibidor fuerte de CYP3A4) a los mismos 14 sujetos durante 14 días. Se administró el Compuesto 2 nuevamente como una dosis oral única de 4 mg a los mismos 14 sujetos junto con la cuarta dosis de Itraconazol. Se determinaron los perfiles

farmacocinéticos de compuesto 2 así como también de compuesto 1 en plasma humano con y sin medicación conjunta con Itraconazol.

Se almacenaron las muestras plasmáticas a -80°C hasta su análisis. Se determinaron el Compuesto 1 y el compuesto 2 en plasma humano después de la precipitación proteica con acetonitrilo que contenía los patrones internos para el compuesto 1 y el compuesto 2. Se analizó el sobrenadante mediante separación empleando cromatografía líquida de alta presión y detección espectrométrica de masas en tándem.

Resultados

Se descubrió que la exposición en términos del AUC (0-inf) del compuesto 1 en plasma humano después de la administración oral única de 4 mg de compuesto 2 a mujeres era de $18,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ sin medicación conjunta y $409 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ después de medicación conjunta con Itraconazol.

Los datos indican un fuerte aumento de la exposición del compuesto 1 en humanos en presencia de Itraconazol que se sabe que es un fuerte inhibidor de la actividad de CYP3A4.

Los resultados indican que la formación de compuesto 2 comenzando a partir del compuesto 1 es catalizada principalmente por la enzima CYP3A4.

Tabla 7:

Compuesto de ensayo	Vía de aplicación	Dosis [mg]	Compuesto 1 AUC (0-inf) [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]	Compuesto 1 con Itraconazol AUC (0-inf) [$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$]
Compuesto 2	p.o.	4	18.7	409

Ejemplo 9: Metabolismo *in vitro* de (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) etiquetado con ^{14}C en citosol hepático humano

Se incubó citosol hepático humano con (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2).

Buffer de incubación difosfato potásico 50 mM (pH 7.4)

sistema generador de NADPH NADPH 1,2 mM
glucosa-6-fosfato 8 mM
KCl 38 mM
solución de MgCl 5 mM
100 U/mL de glucosa-6-fosfato

deshidrogenasa

Temperatura baño de agua con agitación a 37°C,
90 rpm

Sustrato 10 μM de (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-

(pentafluoroetil)estra-

4,9-dien-3-ona de una solución madre con 0,1 mM en acetonitrilo

Concentración proteica 1,0 mg/mL

Tiempos de medición 0, 1, y 4 h

Volumen de incubación 1000 μL

La mezcla de incubación que contenía buffer, sistema de reconstitución y proteína citosólica se preincubó a 37°C durante 3 min. Se inició la incubación mediante la adición de la solución que contenía (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2). Se incubaron las muestras a 37°C en un baño de agua con agitación en continuo funcionamiento. Se detuvieron 250 μL de la mezcla de incubación mediante la adición de 100 μL de

acetonitrilo. Se centrifugaron las incubaciones detenidas durante 10 minutos a 13000 rpm (4°C) y se almacenaron a -18°C hasta que se analizaron posteriormente. Se examinaron 50 µL del sobrenadante mediante cromatografía y se detectaron por radiometría y espectrometría de masas.

Como resultado de este examen, se observó una marcada disminución en la proporción de (11β,17β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil] -17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) después de un tiempo de incubación de 1 y 4 horas en comparación con la muestra antes del inicio de la incubación (0 horas).

Se había formado una cantidad significativa de (3α,11β,17β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)-estra-4,9-dien-,17- diol (Compuesto 1) en la muestra de incubación después de 1 y 4 horas. Esto se identificó en las muestras mediante parámetros espectrométricos de masas (masa molecular precisa [M-H] = 545,1801, EM/EM fragmentos de m/z 545: 527, 463, 407) y el tiempo de retención en el radiocromatograma así como también en el cromatograma de masas. Estos parámetros corresponden a aquellos del (3α,11β,17β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)-estra-4,9-dien-,17- diol (Compuesto 1) producido sintéticamente. Véase la Figura 2. No se detectó recambio alguno de Compuesto al Compuesto 1 en citosol hepático en ausencia de sistema generador de NADPH así como también en presencia del cofactor NAD.

Figura 2: Concentración- transcurso del tiempo de Compuesto 1 y Compuesto 2 después de incubación del Compuesto 2 en fracción citosólica hepática humana.

En la fracción citosólica hepática humana con NADPH, la secuencia metabólica principal del Compuesto 2 fue la formación del producto de reducción primario Compuesto 1 (derivado 3-α-Hidroxi). Estos datos indican que la formación del Compuesto 1 es catalizada por Aldo-Ceto Reductasa (AKR) citosólica ya que estas AKRs están situadas en la

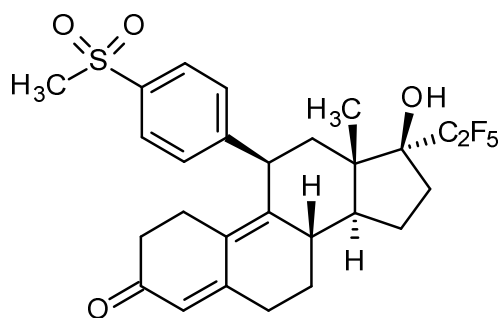
fracción citosólica de células hepáticas humanas y actúan en un modo dependiente de NADPH.

Ejemplo 10: Síntesis de (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(RS-metilsulfonimidoil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 3)

La síntesis del Compuesto 3 es descrita en el documento WO2011/009531.

Reivindicaciones

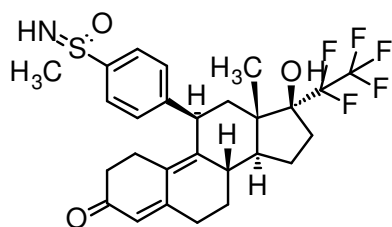
1. Un profármaco de un Modulador Selectivo del Receptor de la Progesterona (MSRP) donde el MSRP se selecciona entre (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



(Compuesto 2)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

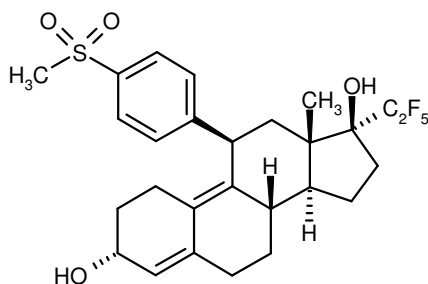
2. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1 donde el profármaco es un derivado de la progesterona y con la condición de que el derivado de la progesterona nunca es un compuesto que es sustituido con un resto alquilsulfonimidoilo en el 11-fenilo del derivado de la progesterona.
3. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 con la condición de que el profármaco nunca es el Compuesto 3
(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(RS-metilsulfonimidoil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona con la fórmula



(Compuesto 3)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 donde el profármaco es (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol Compuesto 1



(Compuesto 1)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

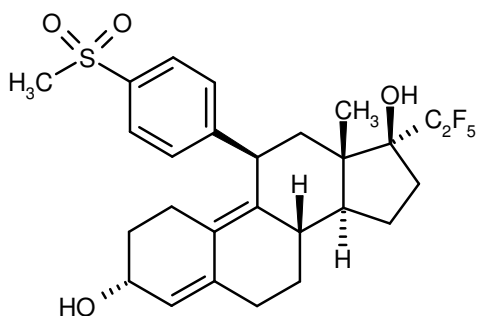
5. Una composición farmacéutica que comprende un profármaco de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4 mezclado opcionalmente con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 donde el profármaco es (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1).
7. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4 para utilizar en terapia y/o como profilaxis.
8. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades ginecológicas y sus síntomas o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia.
9. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 8 donde las enfermedades ginecológicas se seleccionan entre los fibromas uterinos y la endometriosis y sus síntomas.
10. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades ginecológicas y sus síntomas o para el control de la fertilidad y la anticoncepción de emergencia que comprende la administración a un paciente de un profármaco según lo definido en la reivindicación 1, 2, 3 o 4.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10 donde el profármaco es según lo definido en la reivindicación 4 y donde las enfermedades

ginecológicas se seleccionan entre los fibromas uterinos y sus síntomas y la endometriosis y sus síntomas.

12. Un método para obtener un profármaco según lo definido en la reivindicación 1, 2, 3 o 4.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 12 donde el profármaco se obtiene mediante una etapa de reducción que involucra un agente reductor; preferentemente el agente reductor es borohidruro sódico.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13 donde el profármaco es definido en la reivindicación 4 que comprende una etapa de reducción donde se hace reaccionar (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Compuesto 2) en presencia de un agente reductor.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 12 donde la reacción para obtener el profármaco es catalizada por una enzima Aldo-Ceto Reductasa (AKR) aislada.
16. Un agente activador del profármaco para activar al profármaco según lo definido en la reivindicación 1, 2, 3 o 4 donde el agente activador del profármaco es un Citocromo P450 aislado, preferentemente el Citocromo P450 es CYP3A4.
17. El agente activador del profármaco de acuerdo con la reivindicación 16 combinado con el profármaco para utilizar en terapia y/o como profilaxis según lo definido en la reivindicación 7, 8 o 9.
18. Una composición farmacéutica que comprende
 - Agente activador del profármaco según lo definido en la reivindicación 16,
 - Profármaco según lo definido en la reivindicación 1, 2, 3 o 4 y
 - Opcionalmente mezclado con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
19. Un método para activar el profármaco según lo definido en la reivindicación 1, 2, 3 o 4 contactando el profármaco con el agente activador del profármaco.

Resumen

Esta invención se relaciona con los Moduladores Selectivos del Receptor de la Progesterona (MSRP) en forma de profármaco así como también con su aplicación en terapia. (3 α ,11 β ,17 β)-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3,17-diol (Compuesto 1) es uno de los profármacos de la invención.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference BHC113084-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2017/054704	International filing date (<i>day/month/year</i>) 1 March 2017 (01-03-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 4 March 2016 (04-03-2016)
Applicant BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PRODRUGS OF THE SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATOR (SPRM)
 (11.BETA.,17.BETA.)-17-HYDROXY-11-[4-(METHYLSULPHONYL)PHENYL]-17-(PENTAFLUOROETHYL)ESTRA-4,9-DIEN-3-ONE

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/054704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07J31/00 A61K31/567 A61P5/36
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/009531 A2 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; SCHWEDE WOLFGANG [DE]; KLAR ULRICH [DE]) 27 January 2011 (2011-01-27) cited in the application	1-3,5, 7-12, 16-19
A	page 2, paragraph 4 examples 4,8 page 32, table page 33, table claims 33, 35 ----- -/-	4,6, 13-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2017

Date of mailing of the international search report

24/04/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/054704

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ENDO ET AL: "Characterization of rat and mouse NAD<+>-dependent 3alpha/17beta/20alpha-hydroxysteroid dehydrogenases and identification of substrate specificity determinants by site-directed mutagenesis", ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, ACADEMIC PRESS, US, vol. 467, no. 1, 25 October 2007 (2007-10-25), pages 76-86, XP022314479, ISSN: 0003-9861, DOI: 10.1016/J.ABB.2007.08.011 page 78, column 1, paragraph 2 page 80; table 2 -----	1-19
A	M. J. BLOM ET AL: "Metabolism of Norethisterone and Norethisterone Derivatives in Rat Uterus, Vagina, and Aorta", DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 29, no. 7, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 976-982, XP055293725, US ISSN: 0090-9556 abstract -----	1-19
X	DATABASE WPI Week 200301 Thomson Scientific, London, GB; AN 2003-003875 XP002769015, & JP 2002 233378 A (MITSUBISHI KAGAKU ANZEN KAGAKU KENKYUSHO) 20 August 2002 (2002-08-20) abstract -----	16
X	WO 99/45127 A2 (OXFORD BIOMEDICA LTD [GB]; STRATFORD IAN JAMES [GB]; PATTERSON ADAM VO) 10 September 1999 (1999-09-10) claim 7 page 14, lines 11-14 -----	16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/054704

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011009531	A2	27-01-2011	AR 077491 A1	31-08-2011
			AU 2010275849 A1	02-02-2012
			BR 112012001344 A2	15-03-2016
			CA 2768407 A1	27-01-2011
			CN 102482317 A	30-05-2012
			CO 6491067 A2	31-07-2012
			CR 20120040 A	12-03-2012
			CU 20120012 A7	31-07-2012
			DE 102009034362 A1	27-01-2011
			DK 2432798 T3	01-07-2013
			DO P2012000015 A	15-04-2016
			DO P2015000276 A	30-11-2015
			EA 201200121 A1	30-07-2012
			EA 201301263 A1	29-08-2014
			EC SP12011616 A	29-02-2012
			EP 2432798 A2	28-03-2012
			EP 2623510 A1	07-08-2013
			ES 2416461 T3	01-08-2013
			GT 201200012 A	15-10-2013
			HK 1171456 A1	14-08-2015
			HN 2012000137 A	04-05-2015
			HR P20130558 T1	31-07-2013
			JP 5795312 B2	14-10-2015
			JP 2012533575 A	27-12-2012
			JP 2015178522 A	08-10-2015
			KR 20120046182 A	09-05-2012
			KR 20160093110 A	05-08-2016
			MA 33445 B1	03-07-2012
			MX 338217 B	07-04-2016
			NZ 597639 A	30-04-2014
			NZ 623417 A	30-10-2015
			PE 10852012 A1	04-08-2012
			PT 2432798 E	28-06-2013
			RS 52811 B	31-10-2013
			SG 177519 A1	28-02-2012
			SG 10201404159V A	30-10-2014
			SI 2432798 T1	30-08-2013
			TW 201105331 A	16-02-2011
			UA 106502 C2	10-09-2014
			US 2012094969 A1	19-04-2012
			US 2012149670 A1	14-06-2012
			US 2015342962 A1	03-12-2015
			UY 32791 A	28-02-2011
			WO 2011009531 A2	27-01-2011

JP 2002233378	A	20-08-2002	NONE	

WO 9945127	A2	10-09-1999	AU 763020 B2	10-07-2003
			AU 3266899 A	20-09-1999
			CA 2322664 A1	10-09-1999
			CN 1357048 A	03-07-2002
			EP 1068338 A2	17-01-2001
			JP 2002505341 A	19-02-2002
			WO 9945126 A2	10-09-1999
			WO 9945127 A2	10-09-1999
