

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-526064

(P2005-526064A)

(43) 公表日 平成17年9月2日(2005.9.2)

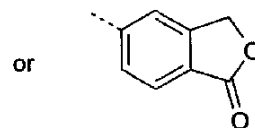
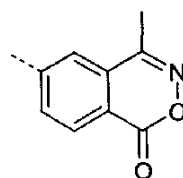
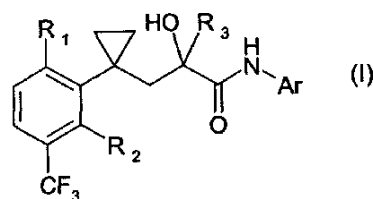
(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 307/88	C O 7 D 307/88	C S P
A61K 31/343	A 6 1 K 31/343	4 C O 3 7
A61K 31/536	A 6 1 K 31/536	4 C O 5 6
A61K 31/565	A 6 1 K 31/565	4 C O 8 6
A61P 5/30	A 6 1 P 5/30	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 51 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-574190 (P2003-574190)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成15年3月10日 (2003. 3. 10)		シエーリング アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月10日 (2004. 11. 10)		ドイツ連邦共和国 デー-1 3 3 5 3
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/002441		ベルリン ミュラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開番号	W02003/075915	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成15年9月18日 (2003. 9. 18)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	02005530. 7	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成14年3月11日 (2002. 3. 11)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100087871
(31) 優先権主張番号	60/363, 044		弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成14年3月11日 (2002. 3. 11)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 受精能制御およびホルモン置換療法における使用のためのプロゲステロン受容体調整活性を有する 5- {2-ヒドロキシ-3-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル}-

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) (式中、 R_1 および R_2 は互いに独立して - H または - F であり、 R_3 は - CH_3 または - CF_3 であり、そして Ar は (a) または (b) である) の化合物、あるいはその医薬として許容される誘導体または類似体に関する。これらのプロゲステンは、異なる標的組織における、特に子宮組織対乳房組織におけるプロゲステロン受容体媒介性作用を選択的に調整するのに適している。したがって本発明のプロゲステンは、任意にエストロゲンと組合せて、避妊 (特に無エストロゲン経口避妊薬中)、ホルモン置換療法および婦人科学的障害の治療のために用いられ得る。本発明はさらに、異なる標的組織または器官におけるプロゲステロン受容体媒介性作用を選択的に調整するための方法に関する。



【請求項 6】

17 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分をさらに含む、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

1 日用量が 0.01 ~ 0.05 mg であるような量で 17 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分が存在する請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

治療に用いるための請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

治療に用いるための (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド、あるいはその医薬として許容される誘導体または類似体。

10

【請求項 10】

受精能制御、ホルモン置換療法または婦人科学的障害の治療に用いるための請求項 8 または 9 記載の化合物。

【請求項 11】

治療に用いるための請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

治療に用いるための (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド、あるいはその医薬として許容される誘導体または類似体を含む医薬組成物。

20

【請求項 13】

受精能制御、ホルモン置換療法または婦人科学的障害の治療に用いるための請求項 11 または 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

第 2 の選択された組織に関して第 1 の選択された組織におけるプロゲステロン受容体媒介性作用を選択的に調整するための薬剤の製造のための、請求項 1 から排除された 5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含めての請求項 1 記載の化合物の使用。

30

【請求項 15】

第 1 の選択された組織が子宮組織であり、第 2 の選択された組織が乳房組織である請求項 14 記載の使用。

【請求項 16】

乳房組織中のプロゲステロン媒介性作用に関して子宮組織中のプロゲステロン媒介性作用を選択的に強化するための請求項 14 または 15 記載の使用。

【請求項 17】

薬剤が受精能制御、ホルモン置換療法または婦人科学的障害の治療に用いるためである請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 18】

乳房組織の増殖および分化に関して子宮中の抗増殖作用を選択的に強化するための請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物が、 (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体である請求項 14 ~ 18 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

薬剤が経口的に投与される請求項 14 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用。

50

【請求項 2 1】

1 日用量が0.01~2 mgであるような量で請求項 1 記載の化合物が存在する請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 2】

薬剤が 1 7 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分をさらに含む請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 3】

1 日用量が0.01~0.05 mgであるような量で 1 7 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分が存在する請求項 2 2 記載の使用。

【請求項 2 4】

投与される請求項 1 記載の化合物および 1 7 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分の 1 日用量が女性月経周期の間互いに独立して変化する請求項 2 2 または 2 3 記載の使用。

10

【請求項 2 5】

避妊薬としての請求項 1 記載の化合物または請求項 3 記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 6】

請求項 1 記載の化合物が (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体である請求項 2 5 記載の使用。

20

【請求項 2 7】

避妊薬が経口的に投与される請求項 2 5 または 2 6 記載の使用。

【請求項 2 8】

避妊薬が無エストロゲン経口避妊薬である請求項 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 9】

1 日用量が0.01~2 mgであるような量で請求項 1 記載の化合物が投与される請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 0】

請求項 1 記載の化合物に 1 7 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分が随伴する請求項 2 5 ~ 2 7 および 2 9 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 3 1】

1 日用量が0.01~0.05 mgであるような量で 1 7 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分が投与される請求項 3 0 記載の使用。

【請求項 3 2】

投与される請求項 1 記載の化合物および 1 7 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分の 1 日用量が女性月経周期の間互いに独立して変化する請求項 2 5 ~ 2 7 および 2 9 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 3】

プロゲステロン受容体アイソフォーム B 転写に関してプロゲステロン受容体アイソフォーム A 転写を選択的に活性化するための薬剤の製造のための、請求項 1 から排除された 5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含めての請求項 1 記載の化合物の使用。

40

【請求項 3 4】

請求項 1 記載の化合物が (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体である請求項 3 3 記載の使用。

【請求項 3 5】

50

プロゲステロン受容体アイソフォーム B 媒介性作用に関してプロゲステロン受容体アイソフォーム A 媒介性作用を選択的に強化するための薬剤の製造のための、請求項 1 から排除された 5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含めての請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 36】

請求項 1 記載の化合物が (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体である請求項 35 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(産業上の利用分野)

本発明は、一般式 (I) の非ステロイド系プロゲスチンに、ならびに異なる標的組織中のプロゲステロン受容体媒介性作用を選択的に調整するための上記の化合物の使用に、即ち異なる標的組織に関する解離活性プロフィール、好ましくは子宮 / 乳房解離プロフィールを有するプロゲスチンに関する。本発明はさらに上記化合物の使用に、ならびに乳房組織中のプロゲステロン受容体媒介性作用に関して子宮組織中のプロゲステロン受容体媒介性作用を選択的に強化するための方法に関する。本発明のプロゲスチンの独特の解離活性および選択性プロフィールのために、本発明は特に、受精能制御のための、特に経口避妊薬のための、ホルモン置換療法および婦人科学的障害の治療のための上記化合物の使用に関する。本発明のプロゲスチンは、無エストロゲン経口避妊薬中での使用に特に適している。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

プロゲステロンは独特の生殖ホルモンであり、それは女性生殖組織に関する決定的役割を演じる。その主要標的器官は、子宮、卵巣、乳房および視床下部 - 下垂体軸である。女性用妊娠制御としての一次使用 (例えば経口避妊薬 (OC)) のほかに、プロゲスチンが、任意にエストロゲンと組合せて、ホルモン置換療法 (HRT) に広範に用いられる。プロゲスチンは、ホルモン欠乏または平衡失調により引き起こされるいくつかの婦人科学的障害、例えば月経困難、子宮内膜症および機能不全子宮出血を治療するためにも用いられる。いくつかの用途に望ましくないかまたはプロゲステロン受容体以外の受容体と交差反応性のために、それらの活性プロフィールを改善するためのプロゲスチンの新規の生成の開発は大きな挑戦であった。さらに腫瘍学といったような治療的用途の探索は、新規の活性プロフィールを有するプロゲスチンを要する。

【0003】

近年、プロゲステロンに対する非常に強い親和性を有するが、しかし付加的アンドロゲン活性を伴う非ステロイドプロゲスチンが、WO 98 / 54159 に開示された。これらのプロゲスチンは、女性の受精能制御 (FC) および HRT (任意にエストロゲンと組合せて) に適しているだけでなく、男性 FC、男性 HRT のために、ならびに男性病学的症候群を治療するためにも用いられ得る。

WO 00/32584 は、抗炎症活性および代謝作用間の明瞭な解離を示す特定の非ステロイド系糖質コルチコイドを開示し、プロゲステロン受容体に対するそれらの親和性は高いけれども、それらの黄体ホルモン能力はあまり顕著でない。

【0004】

最後に DE 100 38 639.3 は、関節炎、アレルギー等を含めた疾患を治療するための、糖質コルチコイド受容体に対する強い親和性を示し、したがって抗炎症ならびに付加的抗アレルギー、免疫抑制および抗増殖活性を有する糖質コルチコイドを開示する。

10

20

30

40

50

しかしながら特に女性FCおよびHRTの領域では、その他のホルモン受容体に対する低親和性を有するが、しかし代わりに例えば乳房におけるおよび生殖管におけるような異なるPR標的組織または器官間の強力な解離を示すプロゲスチンが強く必要とされている。

【0005】

特に乳房組織における抗増殖能力を有する解離プロゲスチンの、そして同時に子宮内膜における有益な作用の提供は、特に長期間の使用に関する乳癌出現率と併用経口避妊薬(COC)またはHRTとの間の関係についての多数の疫学的研究が存在するので、望ましいと思われる(例えばK.E. Malone et al., *Epidemiologic Reviews* 1993, 15, 80-97およびStandford et al., *Epidemiologic Reviews* 1993, 15, 98-107参照)。危険は相容れないし、論争の余地があるがしかし、ある環境下での長年の摂取は正常乳房上皮細胞の有糸分裂活性を強化し得る、という証拠がある。したがって乳房における有益な、例えば抗増殖性作用の、しかし卵巣および/または子宮における古典的黄体ホルモン性作用を伴う提供に関するプロゲスチンの解離活性プロファイルが望ましい。

10

【0006】

近年、組織特異性を示すプロゲステロン受容体リガンドに対するスクリーニングに関する検定が提供された(比較:W0 02/054064)。解離活性プロファイルを用いたプロゲステロン受容体(PR)リガンドに対するスクリーニングのアプローチは、PR-AまたはPR-Bに対する選択性を有する化合物により互いに独立して活性化され得るとと思われる2つの異なるアイソフォーム(PR-AおよびPR-B)中でPRが発現される、という

20

事実を基礎にした。

【0007】

両PRアイソフォームは、今日までに試験された全てのプロゲステロン標的器官(例えば乳房、子宮)中で発現される。しかしながらプロゲステロンに対する応答を媒介するために組織特異的方式でPR-AおよびPR-Bが機能する、という有力な証拠がある。アイソフォーム特異的ノックアウトマウスは、同一標的器官におけるPR-AおよびPR-Bの異なる機能を示す。これらの研究に基づいて、PR-Bは、乳腺増殖および分化に最も関与する受容体であると思われるが、一方、子宮上皮にならびに排卵に及ぼすプロゲスチンの抗増殖作用は、PR-Aにより十中八九媒介されると思われる(B. Mulac-Jericevic, *Science* 2000, 289, 1751-1754; Orla Conneely, *Endocrine Society Meeting, Toronto*, June 2000)。

30

【0008】

したがってW0 02/054064に開示された発明は、PR活性のアイソフォーム特異的リガンドがホルモン療法および避妊におけるプロゲスチン活性の組織選択的調整を可能にし得る、という新規の理論を基礎にした。しかしながらW0 02/054064は、潜在的にPR-アイソフォームおよび/または組織特異的PRリガンドを同定するためのツールを提供したが、一方、本発明は、顕著なPRアイソフォーム選択性ならびに異なるPR標的器官、特に子宮/乳房解離活性プロファイルに及ぼす意外な解離作用を示す特定の非ステロイド系プロゲスチンを提供する。

【発明の開示】

40

【0009】

本発明の目的

上記のように、本発明の一目的は、FC、HRTおよび婦人科学的障害の治療に用いるための新規のプロゲスチンを提供することである。別の目的は、無エストロゲン経口避妊薬中に用いるのに適している新規のプロゲスチンを提供することである。特に、ある種のPR標的器官、例えば子宮に及ぼす有益な作用を示し、その他のPR標的器官に及ぼす望ましくない作用、例えば乳房上皮の増殖/分化を強化しない新規のプロゲスチンを提供するのが望ましい。したがって、異なる標的組織または器官に関する解離活性プロファイルを示す新規のプロゲスチン、好ましくは子宮/乳房特異的プロゲスチンを提供するのが望ましい。

50

【0010】

本発明のさらなる目的は、第2の選択された組織、好ましくは乳房組織に関して、第1の選択された組織、好ましくは子宮組織におけるプロゲステロン媒介性作用を選択的に調整するための方法を提供することである。乳房組織における望ましくない作用、例えば増殖および分化を防止しながら、子宮における抗増殖作用を選択的に強化するための方法を提供することが特に望ましい。

【0011】

本発明の別の目的は、PRアイソフォーム選択的（好ましくはPR-A対PR-B選択的）プロゲステンを提供することである。PRアイソフォーム、好ましくはPR-A媒介性作用を選択的に調整するための、ならびにPRアイソフォーム、好ましくはPR-A転写を選択的に活性化する方法を提供することも望ましい。

10

これらの目的は全て、意外にも、一般式(I)のプロゲステンの提供、上記のプロゲステンの使用、ならびに以下でさらに詳細に説明するような本発明のプロゲステロン媒介性作用の調整方法により達成される。

【0012】

発明の要約

第一の態様において、本発明は、下記のように一般式(I)の化合物を提供する。本発明の好ましい化合物は、(+)-5-{2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-トリフルオロメチル-プロピオニルアミノ}-フタリドである。

20

第二の態様では、本発明は、一般式(I)の化合物を、単独で（例えば無エストロゲン経口避妊薬中に）または任意にさらなる一構成成分として17-エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲンと組合せて含む医薬組成物を提供する。

【0013】

第三の態様では、本発明は、治療に用いるための一般式(I)の化合物を提供する。

第四の態様では、本発明は、治療に用いるための一般式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

第五の態様では、本発明は、特に受精能制御、ホルモン置換療法または婦人科学的障害の治療における使用のための、第2の選択された組織、好ましくは乳房組織に関する第1の選択された組織、好ましくは子宮組織におけるプロゲステロン受容体媒介性作用を選択的に調整するための薬剤の製造のための、一般式(I)の化合物または上記化合物を含む医薬組成物の使用を提供する。

30

【0014】

第六の態様では、本発明は、避妊薬、好ましくは無エストロゲン経口避妊薬、例えば「プロゲステロンオンリーピル」(POP)としての一般式(I)の化合物の使用を提供する。

第七の態様では、本発明は、特に受精能制御、ホルモン置換療法または婦人科学的障害の治療に用いるための、第2の選択された組織、好ましくは乳房組織に関する第1の選択された組織、好ましくは子宮組織中のプロゲステロン受容体媒介性作用を選択するための方法であって、一般式(I)の化合物を個体に投与する過程を包含する方法を提供する。

40

【0015】

さらに第八の態様では、本発明は、プロゲステロン受容体アイソフォームB転写に関してプロゲステロン受容体アイソフォームA転写を選択的に活性化するための薬剤の製造のための、ならびにプロゲステロン受容体アイソフォームB媒介性作用に関してプロゲステロン受容体アイソフォームA媒介性作用を選択的に強化するための一般式(I)の化合物の使用を提供する。

第九の態様では、本発明は、プロゲステロン受容体アイソフォームB転写に関してプロゲステロン受容体アイソフォームA転写を選択的に活性化するための、ならびにプロゲステロン受容体アイソフォームB媒介性作用に関してプロゲステロン受容体アイソフォームA媒介性作用を選択的に強化するための方法を提供する。

50

【発明を実施するための最良の形態】

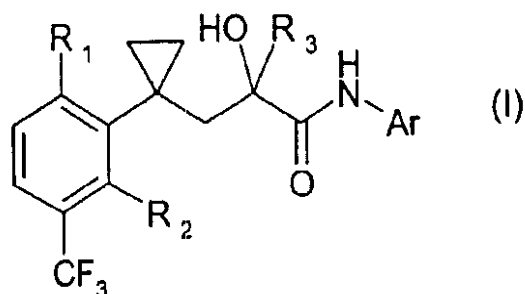
【0016】

本発明の詳細な説明

第一の態様において、本発明は、一般式(I)：

【0017】

【化1】



10

【0018】

(式中、 R_1 および R_2 は互いに独立して - Hまたは - Fであり、

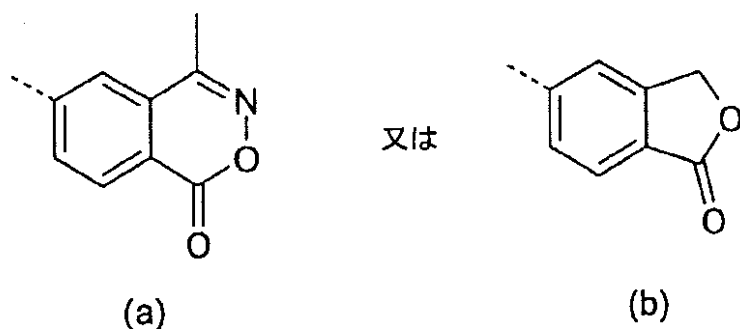
R_3 は - CH_3 または - CF_3 であり、そして

Arは：

20

【0019】

【化2】



30

【0020】

である)

の非ステロイド系黄体ホルモン性化合物、あるいはその医薬として許容される誘導体または類似体を提供し、但し、5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを除く。

40

【0021】

本発明の目的のために、上記の一般式(I)の化合物の「医薬として許容される誘導体または類似体」は、その構造が上記の一般式(I)の構造に由来するかおよび/またはそれと本質的に同様であり、そしてその生物学的活性(in vitroおよび/またはin vivo)も定性的および/または定量的に一般式(I)の化合物を用いて達成されるものと本質的に同様である化合物である。

【0022】

一般式(I)の化合物はステレオジェン中心を示すので、それらは2つの異なる立体異性(エナンチオマー)形態で存在する。したがって本発明の化合物は、ラセミ化合物、即

50

ちエナンチオマー（例えば（±）により同定される）として提供され得る。しかしながら例えばエナンチオ選択系により、または例えば以下の実施例 1 a）において記載されるような標準分離方法により、本発明の化合物は、別個の（+）または（-）、即ち右旋性または左旋性のエナンチオマーとしても提供され得る。（+）または（-）エナンチオマーを示すことにより、これらのエナンチオマーの固有の絶対立体配置も示される、と理解されるべきである。

【0023】

標準分離法は、当業者の理解の範囲内である。例えばラセミ化合物は、光学的に活性な担体（例えばキラルパック CHIRALPAKA DTM）上でのクロマトグラフィーにより、純粋異性体に分離され得る。さらに式（I）の（ラセミ）化合物の遊離ヒドロキシ基を光学活性酸（例えば - ヒドロキシフェニル酢酸、樟脳スルホン酸または酒石酸）と反応させて、ジアステレオマーエステルを生じ、これは、分別晶出により、またはクロマトグラフィーにより分離され、その後鹼化されて、光学的に純粋なエナンチオマーを生成し得る。

本発明の好ましい化合物は、（+）エナンチオマーの形態の上記の一般式（I）の化合物である。

【0024】

一般式（I）の化合物の例を以下に挙げる：

ラセミ体（+）および（-）- 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド (((±) - 1) , ((+) - 1) および ((-) - 1)) 、

ラセミ体（+）および（-）- 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン (((±) - 2) , ((+) - 2) および ((-) - 2)) 、

ラセミ体（+）および（-）- 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン (((±) - 3) , ((+) - 3) および ((-) - 3)) 、

【0025】

ラセミ体（+）および（-）- 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド (((±) - 4) , ((+) - 4) および ((-) - 4)) 、

ラセミ体（+）および（-）- 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン (((±) - 5) , ((+) - 5) および ((-) - 5)) 、ならびに

ラセミ体（+）および（-）- 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン (((±) - 6) , ((+) - 6) および ((-) - 6)) 。

【0026】

本発明の特に好ましい化合物を以下に挙げる：

(((±) - 1) , ((+) - 1) , ((-) - 1))

(((±) - 2) , ((+) - 2) , ((-) - 2))

(((±) - 3) , ((+) - 3) , ((-) - 3))

(((±) - 4) , ((+) - 4) および ((-) - 4)) 。

本発明の最も好ましい化合物は、5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドであり、以後、化合物（1）として示す：

【0027】

10

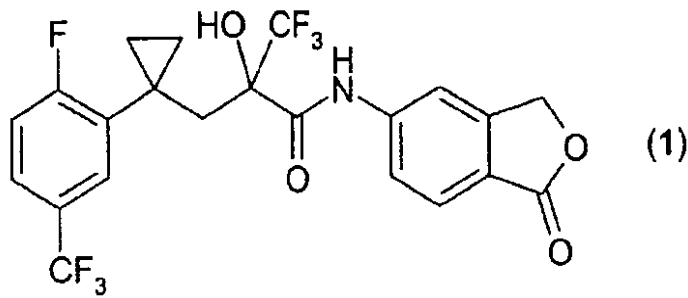
20

30

40

50

【化3】



10

【0028】

上記のように、5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドの (+) エナンチオマーが特に好ましく、((+) - 1) と呼ばれる。(+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド ((+) - 1) への合成経路ならびにこの化合物の物理的データは、実施例 1 に略記される。in vivoならびにin vitro試験においてこの化合物に関して得られた実験結果は、実施例 2、3、4 および 5 に記載される。

20

【0029】

これらの実施例から、本発明の好ましいプロゲスチン ((+) - 1) は理想的 in vitro および in vivo プロフィールを示す、ということが明らかである。化合物 ((+) - 1) の in vitro プロフィールに関して、化合物 ((+) - 1) は選択的 PR - A アゴニストであり、高 PR - A 対 PR - B 特異性を示す、ということが以下の実施例 5 で実証される (本発明の化合物の PR アイソフォーム特異性に関する詳細は、下記の本発明の第八および第九の態様に関して示される)。実証されるように、化合物 ((+) - 1) は PR - A 転写を選択的に活性化し、したがって PR - A 媒介性作用を選択的に強化する。

30

【0030】

化合物 ((+) - 1) の in vivo 活性プロフィールに関して、高度に解離されていると記載されるべきである。特に ((+) - 1) は、妊娠を維持する場合の子宮で非常に高い活性を、そして乳腺でかなり低い活性を示し、即ち ((+) - 1) は、特に妊娠の維持が達成される用量範囲で、乳腺の増殖および分化を活性化しない (ラットに関しては実施例 3 を比較)。

【0031】

化合物 ((+) - 1) は、これまでに in vivo 同定された最も強力なプロゲスチンの一つである。排卵抑制試験 (比較 : 実施例 2) では、化合物 ((+) - 1) はこの試験において用いられた標準プロゲスチン R 5 0 2 0 (プロメゲストン) と少なくとも同程度に強力である。ラットにおける妊娠維持試験 (比較 : 実施例 3) では、化合物 ((+) - 1) はレボノルゲストレル (LNG) の約 10 倍強力である。さらに Clauberg 試験 (ウサギにおける子宮内膜転換 ; 比較 : 実施例 4) では、((+) - 1) に関する同一黄体ホルモン効力が皮下および経口適用時に記録された。これは、経口投与された場合、((+) - 1) が非常に活性であることを実証する。

40

【0032】

さらに化合物 ((+) - 1) は in vivo でのアンドロゲンならびに抗アンドロゲン活性を示さないが、しかしアンドロゲン受容体 (AR) に対する中等度の結合親和性を示す。in vivo でのアンドロゲンならびに抗アンドロゲン活性の非存在は、精巣切除ラットを用いて実施された試験により確認された (前立腺重量のおよび精囊の変化)。ラットを用いて実施された妊娠維持試験では、妊娠を維持するために必要とされる用量の 100 倍より高

50

い用量の場合でさえ、化合物((+) - 1) のアンドロゲン活性に出くわさない。さらに、化合物((+) - 1) は糖質コルチコイド受容体(GR) に対する非常に高い親和性を有することが見出されたが、しかし胸腺重量の変化に向けられる実験から推論して、in vivoで任意の糖質コルチコイドまたは任意の抗糖質コルチコイド活性を示すとは思われない。最後に、化合物((+) - 1) は鉱質コルチコイド受容体(MR) および極わずかな親和性を有するエストロゲン受容体 - (ER) とin vitroで結合するため、MRまたはER ホルモン作用がこれらの受容体との相互作用から予測される。

【 0 0 3 3 】

その上記の作用および活性に関して、化合物((+) - 1) は本発明の一般式(I) の他の全ての化合物を代表するものであるとみなされる。

10

本発明の新規のプロゲスチン、特に(+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド、即ち((+) - 1) の上記の有益な作用のため、これらのプロゲスチンは、避妊薬中に、特に無エストロゲン経口避妊薬、例えばプロゲスチンオンリーピル(POP) 中に用いるのに特に適している。

【 0 0 3 4 】

第二の態様では、上記のような一般式(I) のプロゲスチンを含む医薬組成物を提供するが、但し、化合物は5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドではない。好ましい医薬組成物は、上記のような好ましい化合物を含むものである。本発明のさらに好ましい医薬組成物は、5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド(1) 、最も好ましくは(+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド((+) - 1) を含む。

20

【 0 0 3 5 】

例えば治療される / 影響を受ける症状に関する所望の適用または適用方式によって、本発明の医薬組成物は、無エストロゲン経口避妊薬(本発明のプロゲスチンの好ましい使用の1つである) として用いられない場合、一般式(I) の化合物、好ましくは化合物((+) - 1) のほかに、エストロゲン成分を含む。例えば医薬組成物が(経口) 避妊薬のために用いられるよう意図される場合、適切なエストロゲンは複合(経口) 避妊薬中に一般的に用いられるものである。任意の天然エストロゲン(特にエストリオールまたはエストラジオール) または合成エストロゲン、ステロイド系または非ステロイド系が用いられ得るが、しかしこの点で、特に経口投与のための、好ましいエストロゲンは、17 - エチニルエストラジオールならびに17 - エチニルエストラジオールのエステル、エーテルおよびその他の誘導体である。

30

【 0 0 3 6 】

さらに、エストラジオールまたはエチニルエストラジオール由来のエストラトリエン - 3 - アミドスルホネート(W0 96/05216およびW0 96/05217) が、一般式(I) の化合物、好ましくは化合物((+) - 1) と組合せて用いられ得る。エストラン由来の14 , 15 - メチレンステロイド、特に14 , 15 - メチレン - 17 - エストラジオールならびに対応する3 - アミドスルホネート誘導体も、この点で適している。

40

ホルモン置換療法(以下でより詳細に説明される) における使用に関しては、本発明の一般式(I) のプロゲスチン、好ましくは化合物((+) - 1) と任意に組合せられるエストロゲンは、好ましくはエストラジオール、吉草酸エストラジオールまたはエストラジオールのその他のエステルならびに共役(天然、例えばウマ) エストロゲンである。

【 0 0 3 7 】

本発明の医薬組成物において、上記の一般式(I) により限定されるような化合物、好ましくは化合物((+) - 1) 、および任意に付加的エストロゲン成分、好ましくは17 - エチニルエストラジオールが、(薬学的) 有効量で存在する。投与される量(即ち「

50

(薬学的)有効量」)は広範囲内で変化し、そして治療される症状または任意のその他の所望の用途および投与方式によっている。それは、意図された治療または使用に効率的な任意の量を網羅する。「薬学的有効量」は、当業者の理解の範囲内である。

【0038】

より精確には、予想される用途のいずれかのための(即ち経口避妊薬(複合経口避妊薬ならびに無エストロゲン経口避妊薬、例えば「プロゲスチンオンリーピル」)、HRTおよび婦人科学的障害ならびにその他の疾患状態の治療のための)本発明の医薬組成物において、0.01~2 mgの範囲で個体に投与される一般式(I)の化合物、好ましくは化合物((+) - 1)の1日用量が一般に適切であると思われる。しかしながら特定の用途に特に適した用量は、以下の通りである：

10

【0039】

本発明のプロゲスチン、好ましくは化合物((+) - 1)が、上記のようなエストロゲン成分と組合せて、複合経口避妊薬として医薬組成物中に用いられる場合、個体に投与される適切な1日用量は、10 µg~100 mgである。この点で個体に投与される好ましい1日用量は、10 µg~1 mgである。

本発明のプロゲスチン、好ましくは化合物((+) - 1)が無エストロゲン経口避妊薬、例えば任意の付加的エストロゲン成分を伴わない「プロゲスチンオンリーピル」(POP)として医薬組成物中に用いられるものである場合、個体に投与される適切な1日用量は、10 µg~1 mg、好ましくは30 µg~300 µgまたは10 µg~100 µgであるが、一方、1 µg~10 µgという低い範囲も適用可能である。

20

【0040】

本発明のプロゲスチン、好ましくは化合物((+) - 1)がHRTのために医薬組成物中に用いられるものである場合、個体に投与される適切な1日用量は、10 µg~10 mg、好ましくは10 µg~1 mg(酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)の等効率用量の1/100に対応する)、最も好ましくは10 µg~100 µgである。

【0041】

本発明のプロゲスチン、好ましくは化合物((+) - 1)が避妊薬またはHRT以外の用途のために医薬組成物中に、即ち婦人科学的障害、例えば月経前症候群(それ自体、頭痛、うつ徴候、むくみ等を症状発現する)、月経困難、子宮内膜炎、筋腫または機能不全子宮出血の治療に用いられるものである場合、投与される量は一般に、上記のようなCOC、POPおよびHRTにおける適用の場合と同一範囲であるが、しかしそれは、達成されるよう意図される作用によって、これらの値とは異なることもある。

30

【0042】

本発明のプロゲスチン、好ましくは化合物((+) - 1)が、上記のような医薬組成物中でエストロゲン成分、好ましくは17 - エチニルエストラジオールと併合される場合、個体に投与されるエストロゲン成分の1日用量は、それが0.01~0.05 mg、好ましくは0.015~0.03 mgの17 - エチニルエストラジオールである(かまたはそれと等効率である)。

【0043】

本発明のプロゲスチン、特に化合物((+) - 1)が、避妊薬として用いるためにエストロゲン成分、好ましくは17 - エチニルエストラジオールと組合せて、好ましくは複合経口避妊薬(COC)中にまたはHRTにおいて投与される場合、プロゲスチンおよびエストロゲンは、同時的に、例えば一錠剤中に投与され得るが、しかしそれらはある種のレジメンに従って別個に、そして異なる経路によることさえあり、例えば経口的および非経口的にも投与され得る。

40

【0044】

避妊薬(例えば無エストロゲン経口避妊薬)中に、ならびにHRTにおいて用いるために、上記のような本発明のプロゲスチン、好ましくは化合物((+) - 1)、および任意に(複合経口避妊薬の場合)上記のようなエストロゲン成分の1日用量は、全女性月経周期を通して同一のままであるか、あるいはそれらは、互いに独立して、女性月経周期の間

50

に、プロゲスチンならびにエストロゲンの両方の濃度が月経周期中の二または多段階において増大する既知の二または多段階製剤において変わり得る。さらに逐次適用では、周期の第一期にエストロゲン成分が単独で投与され、そして周期の第二期にプロゲスチンが付加される、と予見される。

【0045】

さらに慣用的経口避妊薬の場合と同様に、本発明のプロゲスチン、特に化合物((+) - 1)、および任意に上記のような付加的エストロゲン成分の投与は、28日周期における $y = 28 - x$ 日の期間後 x 日間、遮断される(ここで、 x は例えば7、6、5、4またはそれ未満であり、したがって y は、例えば21、22、23、24またはそれ以上である)。無エストロゲン経口避妊薬、例えばPOPの場合、本発明のプロゲスチン、特に化合物((+) - 1)の毎日投与の遮断は予見され得ない。

10

【0046】

本発明の医薬組成物の製造は、当該技術分野で既知の方法に従って実施され得るし、そして以下でさらに詳細に説明される。一般的に既知のそして一般的に用いられるアジュバントならびにさらに適切な担体、希釈剤、風味剤等が、意図された投与方式ならびに用いられる活性化合物の特定の特徴、例えば溶解度、生物学的利用能等によって用いられ得る。適切な担体およびアジュバントは、Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, Vol. 4, (1953), pp. 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52 (1963), p. 918ff; H.v. Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, 1961, p. 72ff; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971において、薬学、化粧品および関連分野に関して推奨されたようなものであり得る。

20

【0047】

上記のように、一般式(I)のプロゲスチン、好ましくは化合物((+) - 1)の、または上記の化合物を、付加的エストロゲン成分、例えば17 - エチニルエストラジオールを伴わない(例えば無エストロゲン経口避妊薬の場合)でまたは一緒に、含む医薬組成物の適用の好ましい方式は、例えば錠剤、ピル、糖衣丸、ゲルカプセル、顆粒、溶液、乳濁液または懸濁液による経口適用である。経口投与のための医薬組成物の調製のために、上記のような本発明の目的に適した化合物は、一般的に既知の且つ用いられるアジュバントおよび担体、例えばアラビアゴム、タルク、デンプン、糖(例えばマンニトース、メチルセルロース、ラクトース)、ゼラチン、界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、水性または非水性賦形剤、パラフィン誘導體、架橋剤、分散剤、乳化剤、滑剤、保存剤、風味剤(例えばエーテル油)または溶解性増強剤(例えば安息香酸ベンジルまたはベンジルアルコール)と混合され得る。医薬組成物では、活性成分は微小粒子、例えばナノ粒子組成物中に分散され得る。

30

【0048】

しかしながらその他の適用方式、例えば非経口投与、例えば腹腔内、筋肉内(例えば水性、油性またはその他の溶液の注射による、例えばホルモンがデポ剤から血中に徐々に放出され、そしてそこから標的器官、例えば視床下部、下垂体および子宮に運ばれるデポ剤注射による)、皮下または経皮適用も予見される。非経口投与のために、活性作用物質は、可溶化剤、界面活性剤、分散剤または乳化剤とともに、または伴わずに、生理学的に許容可能な希釈剤、例えば油中に溶解または懸濁され得る。油として、例えばオリーブ油、落花生油、綿実油、大豆油、ヒマシ油およびゴマ油(これらに限定されない)が用いられ得る。経皮適用は、任意に特定の透過性増強剤の存在下で、活性作用物質の経皮送達のために特別に意図された、当該技術分野で一般的に既知のような適切なパッチにより成し遂げられ得る。さらに乳液、軟膏、クリームまたはゲルも、経皮送達のために用いられ得る。

40

【0049】

別の適用方式は、不活性担体物質、例えば生物学的分解性ポリマーまたは合成シリコー

50

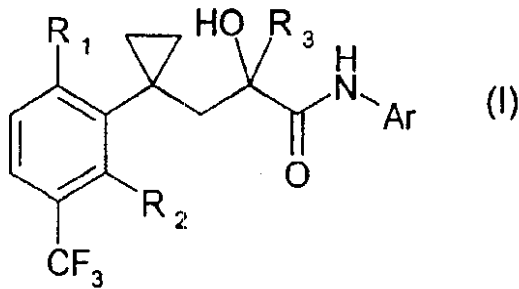
ン、例えばシリコンゴムを含むデポ剤移植片の移植による。このような移植片は、長期間（例えば3～5年）に亘って制御方法で活性作用物質を放出するよう意図される。別の適切な投与方式は、腔内装具（例えば腔リング）または長期間に亘る活性作用物質例えば本発明のプロゲスチンおよび/またはエストロゲンの制御放出のための貯蔵所を含有する子宮内システム（IUS）によるものである。このようなIUS（例えばMIRENATM）は、5年までの間（またはそのシステムが除去されるまで）それが限定量のホルモンを継続的に放出する子宮腔中に導入される。毎日放出されるプロゲスチンおよび/またはエストロゲンの量は、上記のような1日用量に対応する。

【0050】

第三の態様において、本発明は、治療に用いるための、一般式（I）：

10

【化4】



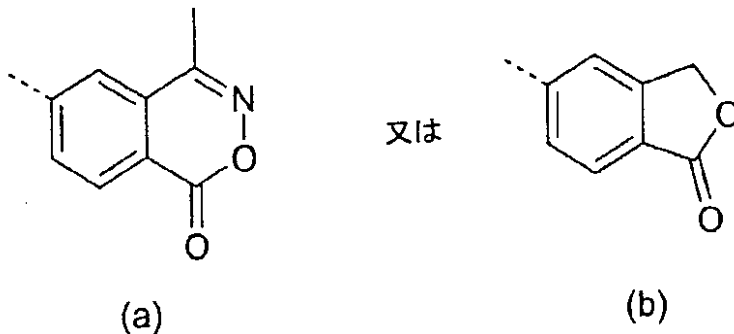
20

【0051】

（式中、 R_1 および R_2 は互いに独立して - Hまたは - Fであり、 R_3 は - CH_3 または - CF_3 であり、そして Ar は以下の：

【0052】

【化5】



30

40

【0053】

である）

の化合物（但し、5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドではない）あるいはその医薬として許容される誘導体または類似体を提供する。

本発明は、第四の態様において、治療に用いるための、上記のような一般式（I）の化合物であるが、但し、5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドではない化合物を含む医薬組成物を提供する。

50

一般式 (I) の意味から排除された 5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含む化合物、あるいはその医薬として許容される誘導体または類似体の使用を提供する。

【 0 0 6 0 】

本発明の第五の態様に関しても、上記のような一般式 (I) の同一化合物が、本発明の上記態様に関して、特に第一の態様に関して既述のような本発明の目的のための好ましい化合物である。したがって化合物 (1)、特に化合物 ((+) - 1)、即ち (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体は、本発明の第五の態様の目的のためにも最も好ましい化合物である。

10

【 0 0 6 1 】

本発明のこの態様の目的のための P R 媒介性作用の「選択的調整」とは、上記のような一般式 (I) の化合物が、二次選択標的組織における上記のリガンドにより誘導される作用 (単数または複数) と比較して異なる種類 (例えば抑制、刺激または非作用性) のおよび / または異なる強度 (例えばより弱いまたは強いおよび / またはより長くまたはより短く付随する) のものである一次選択標的組織における 1 つまたは複数の作用 (単数または複数) を達成する、ということの意味する。

【 0 0 6 2 】

本発明の利点は、もちろん、一次および二次選択組織それ自体に限定されないが、しかし本発明の第五の態様も、二次選択標的器官に関して一次選択器官における P R 媒介性作用を選択的に調整するための薬剤の製造のための、式 (I) により上記のされたような化合物 (本発明の第一、第二、第三および第四の態様において一般式 (I) の意味から排除された化合物 5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含む) の使用に関する、と理解されるべきである。

20

【 0 0 6 3 】

本発明の目的のために、一次選択標的器官は好ましくは生殖管、即ち主として子宮であり、そして二次選択標的器官は乳房、特に乳腺である。したがって一次選択標的組織は好ましくは子宮組織であり、そして二次選択標的組織は好ましくは乳房組織である。

30

したがって本発明の第五の態様の化合物は、一次選択標的組織、好ましくは子宮組織、および二次 (即ち異なる) 選択標的組織、好ましくは乳房組織に関して、解離性活性プロフィールを示す。

【 0 0 6 4 】

好ましくは本発明の特定の状況における「二次選択標的組織に関して一次選択標的組織における P R 媒介性作用を選択的に調整する」とは、上記二次選択組織、好ましくは乳房組織における P R 媒介性作用に関して、上記一次選択組織、好ましくは子宮組織における P R 媒介性作用を選択的に増強することを意味する。言い換えれば、本発明の使用および方法により、一次選択組織 (好ましくは子宮組織) における P R 媒介性作用は、二次選択組織 (好ましくは乳房組織) における P R 媒介性作用に対して (即ち比較して) 選択的に増強される、即ち、上記一次および二次選択標的組織における P R 媒介性作用に関する解離が観察される。

40

【 0 0 6 5 】

したがって「二次選択組織における P R 媒介性作用に関して一次選択標的組織における P R 媒介性作用を選択的に増強する」という用語は、一次および二次選択組織における P R 媒介性作用の任意の絶対値に限定されるよう意図されないが、しかし例えば二次選択組織 (好ましくは乳房組織) において誘導される P R 媒介性作用が低いかまたは全く検出可能でなく、そして一次選択組織 (好ましくは子宮組織) において誘導される P R 媒介性作用が非常に顕著であるかまたは単に中等度であるが、しかし任意の場合、二次選択組織に

50

において誘導されるPR媒介性作用に関して増強される、というシナリオを包含する。

【0066】

最も好ましくは、本発明の第五の態様に関して上記したような本発明の化合物は、生殖管における有益なおよび/または防御的PR媒介性作用、例えば妊娠の維持を発揮し、そして乳房における望ましくないPR媒介性作用、例えば乳房上皮の増殖/分化に関して、古典的プロゲステロン作用、例えば排卵抑制等も維持する。したがって本発明の化合物は、子宮で非常に高い活性を、乳腺で相対的に低い活性を示す。

【0067】

したがって本発明は、それらがプロゲステロン標的器官、例えば子宮において所望の有益な作用を誘導し得るが、一方、別のプロゲステロン標的器官、例えば乳房における望ましくない作用、例えば乳房組織の増殖/分化（これは乳腺における末梢芽状突起の形成増大により明白である）を誘導しないという点で明瞭な解離プロゲステロン活性プロフィールを有する黄体ホルモン性化合物を提供する。しかしながら本発明の利点は解離子宮/乳房組織プロフィールに限定されないが、しかしそれは、プロゲステロン受容体媒介に関するその他の標的組織組合せのために等しく有用である。

10

【0068】

本発明のこの態様に関して上記されたような一般式(I)の化合物、好ましくは化合物((+) - 1)が解離活性(子宮対乳腺)を実際に示していることは、例えば、本発明の化合物、好ましくは化合物((+) - 1)が妊娠の維持に関して子宮でin vivoで強力なプロゲステロン活性を、そして乳房における末梢芽状突起の増殖に関して乳房組織においてかなり低いプロゲステロン活性を示す、ということが確認される以下の実施例3において実証される。二次選択組織、好ましくは乳房組織に関して、ある種の化合物が一次選択組織、好ましくは子宮組織におけるPR媒介性作用を実際に選択的に調整するか否かを確定するために用いられるバイオアッセイの詳細な説明は、実施例においても見出され得る。

20

【0069】

しかしながら一般的言い方では、ある種の化合物が、別の標的組織に関して限定標的組織における限定PR媒介性作用を実際に選択的に調整するか否かを確定するために、上記の化合物により誘導される作用の種類（即ち、化合物が上記標的組織におけるPR媒介性作用を抑制するか、影響を及ぼさないか、強化するかまたは維持するか否か）ならびに誘導作用の強度が、好ましくは既知の「標準」PRリガンド、例えば標準プロゲステロンR5020（プロメゲストン）により誘導される作用と比較して測定される、と言われ得る。

30

【0070】

次に、試験化合物を用いて一次および二次標的組織において達成された作用が、好ましくは所望の医学的適応症または意図された用途（例えば受精能制御またはHRT等）の考察下で、比較され、評価される。一方ではin vivo試験に、そして他方でin vitro試験に、ならびに複合in vitro/in vivo試験に基づいた組織特異的プロゲステロン受容体リガンドに関するスクリーニングに対する検定の詳細な説明は、W0 02/054064に示されている（この点におけるその開示内容は、参照により本明細書中で援用される）。

【0071】

例えばある種のプロゲステロンが子宮または卵巢対乳房におけるPR媒介性作用を選択的に誘導するか否かを確定するための適切なin vivo試験は、乳房上皮の増殖/分化に関する齧歯類バイオアッセイ、齧歯類における妊娠維持試験または子宮内膜増殖/分化試験、ならびに齧歯類における排卵抑制試験または過剰排卵試験である。しかしながら上記のように、本発明は子宮/乳房選択的プロゲステロンに限定されず、しかしPR媒介性作用に関するその他の組織または器官に関して等しく有用である。上記のような好ましい組織以外のある種の望ましい標的組織において上記のような適切なin vivo試験を選択し、実施することは、そして適切な標準プロゲステロンに関してある種の試験プロゲステロンにより誘導される作用を確定することは、確実に熟練者の知識の範囲内である。

40

【0072】

50

異なるプロゲステロン標的器官、特に乳房および生殖管（子宮）におけるPR媒介性作用の調整に関する上記のような一般式（I）のプロゲスチン、特に化合物（（+）-1）の顕著な解離活性プロフィルのため、本発明の化合物（そして任意に付加的エストロゲン成分）から調製される薬剤は、ある種の婦人科学的障害を治療するのに、ならびにHRTにおける適用に適している。避妊薬としての本発明の化合物の使用は、常に純粋に医学的適応というわけではなく、したがって本発明の第六の態様に属し、したがって下記で考察される。

【0073】

婦人科学的障害は、例えば子宮内膜炎、筋腫、月経困難、月経前症候群（PMS、これは、月経の6~8日前に多くの女性が経験する多数の症候、例えば下腹痛、頭痛、浮腫、抑うつ、過敏性等に関する集合的用語である）および機能不全子宮出血（ホルモン欠乏または平衡失調により引き起こされる）を含む（しかしこれらに限定されない）と理解されるべきものである。不規則月経周期も、本発明の化合物により制御され得る。HRTは主に、更年期症候群、例えば閉経期症候群（例えばのぼせ、寝汗）、骨粗鬆症、乾性粘膜ならびに心理学的症候群（例えば抑うつ）を軽減するために用いられる。HRTが心臓血管性疾患、アルツハイマー病、結腸癌またはその他の疾患の発症を防止する、という有力な証拠さえ存在する。

10

【0074】

予見されならびに選択される適用方式、予見されならびに選択される用量、予見されならびに選択される付加的薬剤成分、そして付加的エストロゲン成分の任意の存在に関しては、本発明の第二の態様が参照される。適切な、好ましい、さらに好ましい、そして最も好ましい実施形態に関してどこになされた既述は全て、本発明の第五の態様、即ち、二次選択組織に関して一次選択組織におけるPR媒介性作用を調整するための薬剤の製造のための、一般式（I）の、しかしながら本発明の第一、第二、第三および第四の態様において一般式（I）の範囲から排除された化合物5-[3-{1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル}-2-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-プロピオニルアミノ]-フタリドを含めた化合物の使用に等しく当てはまる。本発明のこの態様（ならびに本発明の他の全ての態様）の好ましい実施形態も、本発明の各態様のそれぞれの従属クレーム中に含有される。

20

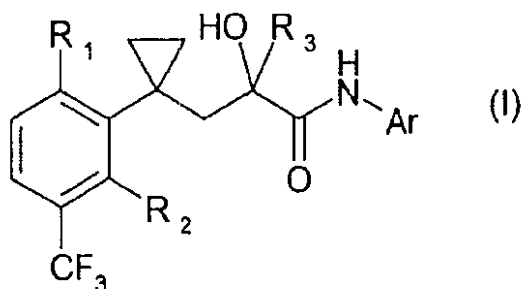
【0075】

本発明の第五の態様は純粋に医学的目的のための一般式（I）の化合物の使用に関するが、しかし本発明の第六の態様は、一般式（I）：

30

【0076】

【化8】



40

【0077】

（式中、 R_1 および R_2 は互いに独立して-Hまたは-Fであり、

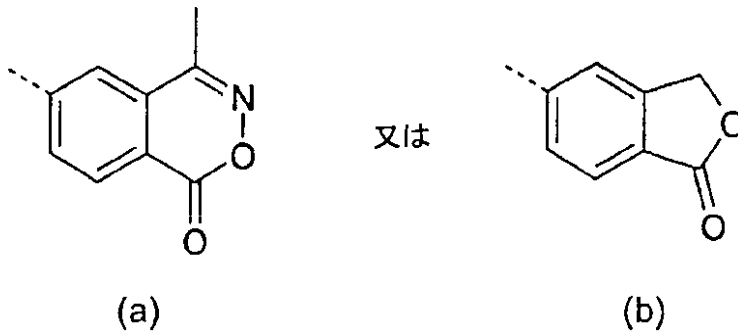
R_3 は- CH_3 または- CF_3 であり、そして

Arは：

【0078】

50

【化9】



10

【0079】

である)

の化合物であるが、但し5-[3-{1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル}-2-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-プロピオニルアミノ]-フタリドではない化合物、あるいはその製薬上許容可能な誘導体または類似体の避妊薬としての使用に関する。

20

【0080】

概して受精能制御および特に避妊も、ある種の環境下では、純粹に医学的な理由に当てはめられ(したがってこの点で上記の本発明の第五の態様に関連する)得るが、しかし避妊(即ち妊娠の防止)は一般に、ある種の疾患を予防または治癒することを意図されるものではないと理解される。それにもかかわらず、プロゲステンを単独で(無エストロゲン経口避妊薬に、例えばPOPにおけるように)またはエストロゲンと組合せて(COCにおけるように)用いる避妊は、妊娠の抑制を越えた、そしてそれを上回る付加的有益(医学的)作用も有し得る。避妊薬はある種の疾患、例えば月経周期中の異常出血パターンまたは本発明の第五の態様に関して上記で列挙された症候を伴う月経前症候群を治癒し得る。避妊は一般に、皮膚の外観に及ぼす正の影響も有する。さらに避妊薬を使用する女性はしばしば骨盤炎症性疾患(PID)にあまり罹患せず、そして卵巣、子宮内膜および結腸直腸癌の危険が低減される。

30

【0081】

上記のように、本発明の新規のプロゲステン、好ましくは化合物((+)-1)は、無エストロゲン経口避妊薬中に、例えばプロゲステンオンリー「ミニピル」(POP)中に有益に用いられる。これらの無エストロゲン経口避妊薬は、ある種のエストロゲン作用のためにエストロゲン-プロゲステンの組合せを耐容できないが、しかしそれにもかかわらず錠剤形態のホルモン性避妊の利益を享受したい女性のための適切な代替物である。さらに、エストロゲンは乳汁産生を抑制し、したがって複合エストロゲン-プロゲステン避妊薬の使用はその間は望ましくはないため、無エストロゲン経口避妊薬は、授乳中の女性のための一選択肢でもある。

40

【0082】

本発明の新規のプロゲステン、好ましくは化合物((+)-1)は、いかなるエストロゲン成分も完全に含有しない経口避妊薬中に用いられるだけでなく、エストロゲンを実質的に含有しない経口避妊薬中にも用いられ得る。「エストロゲンを実質的に含有しない」とは、エストロゲン-プロゲステン複合経口避妊薬中に通常含有されるものより少ないエストロゲンの量を指すと理解されるべきである。

【0083】

しかしながらプロゲステンを単独で(即ち、無エストロゲン経口避妊薬におけるように)またはエストロゲンと組合せて含む避妊薬の上記の利点のほかに、上記のように本発明

50

のプロゲステン、好ましくは化合物(+) - 1)を含む避妊薬は、本発明のプロゲステンは特定標識組織または器官(特に子宮)ではプロゲステロン受容体を活性化するだけであるが、しかし任意のその他の望ましくない組織または器官(特に乳腺)では低度に(しかし全くないわけではない)活性化するだけで、したがってこれらの処置を十分に耐容可能にさせ、重篤な副作用または考え得るさらなる健康問題を誘導する危険さえもその傾向を少なくする、という点で既知の避妊薬の考え得る欠点も実際に回避する。

【0084】

さらにPR媒介性症状および作用の適合調整に関するそれらの能力のために、本発明のプロゲステン、特に化合物(+) - 1)は、それらの標的組織特異性の結果として、避妊のために(そして本発明の第五の態様に関して考察されたその他の適応症のためにも)用いられる既知のプロゲステンより大幅に低い用量で投与され得る。避妊薬としてのプロゲステンの使用のその他の態様は、「Kontrazeption mit Hormonen”(“Contraception with hormones”) by H.-D. Taubert and H. Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 1995」という書物から得られる。

10

【0085】

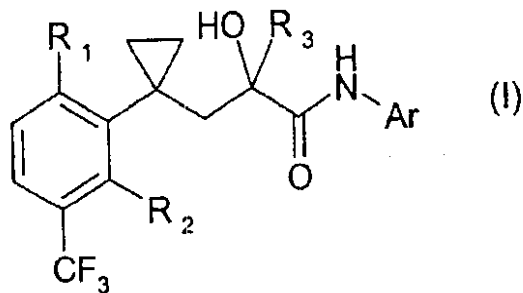
本発明の第六の態様の好ましい実施形態に関しては、一方では特許請求の範囲が、そして他方で、本発明の第二の態様、即ち一般式(I)のプロゲステン、好ましくは化合物(+) - 1)を含む医薬組成物に関して示された説明および既述が参照される。投与方式、用量、成分の組合せに関して(特に任意の付加的エストロゲン成分に関して)そこに述べられた全て、ならびに任意のその他の好ましい実施形態は、等しく本発明の第六の態様、即ち避妊のための一般式(I)の化合物の使用に当てはまる。

20

本発明の第七の態様は、二次選択組織または器官に関して一次選択組織または器官におけるプロゲステロン受容体媒介性作用を選択的に調整するための方法に関する。本方法は、有効量の一般式(I)：

【0086】

【化10】



30

【0087】

(式中、 R_1 および R_2 は互いに独立して - Hまたは - Fであり、 R_3 は - CH_3 または - CF_3 であり、そして

Arは：

40

【0088】

e 2000, 289, 1751-1754; Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, June 2000)。したがって上記のように、プロゲステロンアイソフォーム A に関する選択性を示すプロゲスチン、即ち P R - A 転写を活性化し、好ましくは同時に P R - B 転写に影響を及ぼさないプロゲスチンも子宮における P R 媒介性作用を選択的に強化し、一方、同時に好ましくは乳腺における P R 媒介性作用に影響を及ぼさない。

【 0 1 0 3 】

P R アイソフォーム特異性および P R リガンドの組織選択性間のこの関係の立証はすでに、以前の出願 W O 02/054064 の目的であった。実施例 3 および 5 により、本発明はこの原則を再び確認したが、この場合、例えば本発明の好ましい化合物である化合物 ((+) - 1) は、選択的且つ非常に強力な P R - A アゴニストであり、したがって *in vitro* で P R アイソフォーム A 対 B に関して、ならびに *in vivo* で異なる標的組織に関して強力な解離活性を示して、子宮組織における所望の且つ有益な作用を誘導し、一方、乳房組織における望ましくない作用、例えば乳腺の増殖 / 分化を誘導しないことが実証されている。

10

【 0 1 0 4 】

しかしながら本発明の適用可能性は、子宮対乳房系に制限されず、他のプロゲステロン標的器官系に拡張され得る。基本的には、P R アイソフォーム媒介性作用に関する任意の症状は、本発明の第八の態様に従った薬剤の製造による、または本発明の第九の態様に従った上記プロゲスチンの投与を包含する方法による本発明のプロゲスチンの使用により治療され得る。本発明の好ましいプロゲスチン、投与方式、用量および投与レジメン、他の構成成分、例えばエストロゲン等との組合せに関する本発明のその他の態様に関して上記でなされた既述は全て、本明細書中に記載された第八および第九の態様に等しく当てはまる、と理解されるべきである。

20

【 0 1 0 5 】

本発明の目的に関しては、P R アイソフォーム B に関する P R アイソフォーム A に対する本発明のプロゲスチンの選択性 (または特異性。この用語は、本明細書中では選択性の同義語としても用いられる) は、P R - A 対 P R - B トランスフェクト化細胞におけるこのプロゲスチンにより誘導される転写効力の差として定義される、ということに留意しなければならない。好ましくはこの差は、10% 以上、さらに好ましくは 15% 以上、最も好ましくは 20% 以上である。「転写効力」は、P R - A または P R - B トランスフェクト化細胞における標準プロゲスチン (例えば R 5 0 2 0) と比較した場合の限定濃度の試験プロゲスチンを用いて達成される応答と定義される。

30

【 0 1 0 6 】

「転写効力」と並んで、P R - A または P R - B に関して試験プロゲスチンの選択性を評価するための別の考え得るパラメーターは、「効能」、即ち P R - A または P R - B トランスフェクト化細胞において *in vitro* で確定される E C₅₀ 値 (またはその技術的等価 E D₅₀) である。好ましくは、P R - A 対 P R - B トランスフェクト化細胞におけるある種の試験プロゲスチンにより達成される効能の差は、10 という換算係数の範囲またはそれ以上であるべきである。転写効力および効能の確定に関するさらなる詳細は、以下の実施例に、ならびに以前の出願 W O 02/054064 (この記載内容は、参照により本明細書中で援用される) に見出され得る。実施例 5 で以下で実証されるように、本発明の化合物、特に化合物 ((+) - 1) は、P R - A に関する選択性を有する強力なアゴニストである。

40

【 0 1 0 7 】

P R アイソフォーム A に対するそれらの特異性のために本発明のプロゲスチンに関して上記された *in vivo* 適用とは別に、P R - A 転写を選択的に活性化するためのこの顕著な能力は、例えば診断的または科学的目的のために 2 つの P R アイソフォームに関する *in vitro* 検定のためにも利用され得る。したがって本発明の第八および第九の態様は、純粋に受容体レベルに関する *in vitro* 使用および方法も提供する。例えば本発明の化合物、好ましくは化合物 ((+) - 1) は、さらなる P R - リガンドの P R アイソフォーム特異性潜在力を評価するための標準として用いられ得る。したがって本発明の化合物は、P R アイソフォーム転写を選択的に活性化するためのその他の化合物の能力を確定するための診

50

断的または科学的キット中に組入れられ得る。本発明の化合物は、ある種の診断または科学的用途に必要とされ得る P R アイソフォーム特異的細胞を同定するためにも用いられ得る。

【0108】

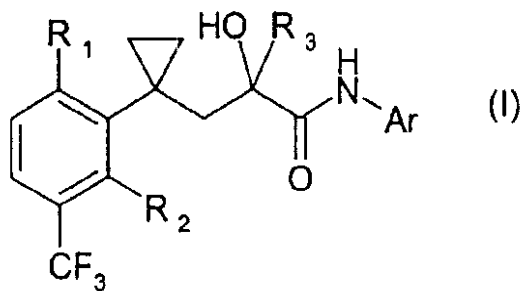
本明細書中の下記の実施例 5 で用いられるような P R アイソフォーム特異性を有するプロゲスチンに関する *in vitro* 試験の詳細に関しては、それは、W0 02/054064 (この記載内容は、参照により本明細書中で援用される) に言及される。W0 02/054064 は特に、P R - A または P R - B 発現プラスミドで安定的にトランスフェクトされた細胞の生成方法、P R - A および P R - B 転写の検出方法、ならびに P R アイソフォーム特異性を示すそれらの P R リガンドの同定方法を開示する。さらに、上記のように、W0 02/054064 は組織選択的 P R リガンドに関するスクリーニング検定も開示する。

10

【0109】

一般式 (I) :

【化16】



20

【0110】

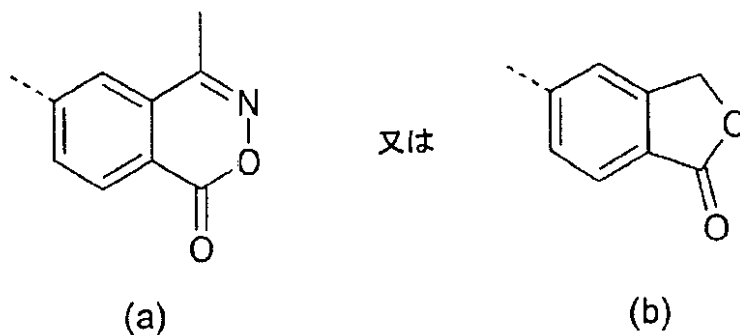
(式中、 R_1 および R_2 は互いに独立して - H または - F であり、 R_3 は - CH_3 または - CF_3 であり、そして

Ar は :

【0111】

30

【化17】



40

【0112】

である)

の化合物であって、5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含むかまたは含まない化合物、あるいはその医薬として許容される誘導體または類似体の製造方法に関して、このような方法は、そこに記載されたより大きいクラスの化合物を生成するための例えば W0 98/54159 に開示された方法と類似する。しかしながら本発明の

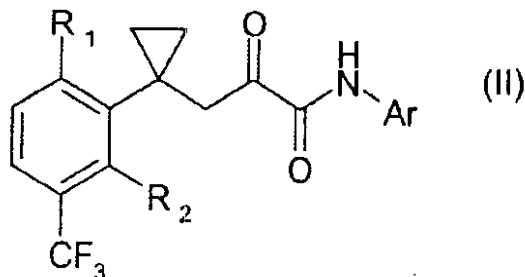
50

化合物はWO 98/54159に開示された化合物に関して新規であるため、以下に、本発明のプロゲスチンを生成するためのいくつかの異なる合成経路が略記される。化合物(1)、(2)、(3)および(4)の調製についての詳細な説明は、それぞれ実施例1a)、1b)、1c)および1d)に示される。

上記のような一般式(I)の化合物の生成のための第一の方法は、一般式(II)：

【0113】

【化18】



10

【0114】

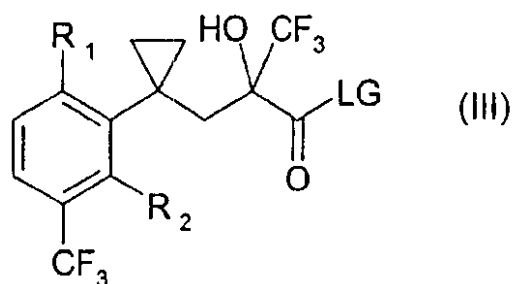
(式中、置換基 R_1 、 R_2 および Ar は、一般式(I)に関して上に説明されたのと同様に定義される)の化合物を用いて開始する。一般式(II)の化合物は、触媒の存在下でまたはメチル金属化合物、例えばグリニャール型試薬またはリチウムアルキルを用いて、一般式 CF_3-SiMe_3 または $CF_3-Si(R^x)$ (式中、 R^x は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)の化合物と反応されて、一般式(I)の化合物を生成する。触媒として、フッ化物塩または塩基性塩、例えばアルカリ炭酸塩が用いられ得る(比較：J. Am. Chem. Soc. 111, 1989, 393)。

20

【0115】

さらに本発明の一般式(I)の化合物は、一般式(III)：

【化19】



30

【0116】

(式中、 R_1 および R_2 は一般式(I)に関して上記で説明されたように定義され、そして LG は脱離基、例えば $-Cl$ または $-Br$ またはトシレート置換基である)の化合物からも生成され得る。一般式(III)の化合物は、化合物 $Ar-NH-R'$ (式中、 Ar は一般式(I)に関して上記で定義されたのと同様であり、そして R' は水素原子であるかまたは $C_1 \sim C_5$ アシル基である)と反応させられる。ある種の環境下では、置換基 R' は、後に除去されねばならないことがある。一般式(III)の化合物は、中間生成物としても生成され、例えばそれは対応する炭酸から中間的に生成される酸塩化物であり得る。

40

【0117】

50

本発明の一般（式中、）の置換基 R_1 、 R_2 および $-CF_3$ を保有するフェニル環での置換パターンは、芳香族環での選択的置換に関して当該技術分野で既知の方法に従って得られる。

以下の実施例により本発明をさらに例証するが、しかしながらそれらは本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0118】

実施例 1 . 一般式 (I) のプロゲスチンの調製

a) (±) -、(+) - および (-) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオ
オロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル
- プロピオニルアミノ } - フタリド ((±) -、(+) - および (-) - 1) の調製： 10

1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボニ
トリル：

- 70 の温度で不活性ガス雰囲気下で10分以内に、8.15 mlのN, N' - ジメチルイミ
ダゾリジノン78 mlの2 Mリチウムジイソプロピルアミド溶液（テトラヒドロフラン / ヘ
プタン / エチルベンゼン）に付加する。15分後、10.6 gの（2 - フルオロ - 5 - トリフル
オロメチルフェニル） - アセトニトリルを付加する。

【0119】

10分後、- 20 で、20.3 mlの1, 2 - ジクロロエタンを付加し（注：（2 - フルオロ
- 5 - トリフルオロメチルフェニル） - アセトニトリルを1, 2 - ジブromoエタンおよび
Cs₂CO₃と反応させることもできる）、混合物を- 20 で2時間、周囲温度で16時間攪
拌する。次に氷により混合物を冷却し、塩化アンモニウムの飽和溶液ならびに酢酸エチル
を付加する。次に酢酸エチル相を飽和塩化アンモニウム溶液で2回、水で2回洗浄し、硫酸
ナトリウム上で乾燥して、濃縮し、Kugelrohr装置により蒸留する。 20

収量：1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カ
ルボニトリル8.7 g、沸点140 / 0.04 hPa。

【0120】

1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボア
ルデヒド：

1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボニ
トリル8.5 gを60 mlのトルエンに溶解する。- 70 で、トルエンに溶解した1 M水素化ジ
イソプロピルアルミニウム56 mlを45分以内に付加する。4時間後に、- 78 で120 mlの酢酸
エチルを滴下する。混合物を放置して周囲温度に暖め、2N硫酸で3回、水で1回洗浄する。
次に酢酸相を硫酸ナトリウム上で乾燥して、シリカゲル（ヘキサン / 酢酸エチル：5+1）
上でクロマトグラフィー処理する。 30

収量：1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カ
ルボアルデヒド4.5 g。

【0121】

3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] -
2 - オキソプロピオン酸： 40

テトラヒドロフラン40 ml中の5.0 gの2 - ジエチルホスホノ - 2 - エトキシ酢酸エチル
エステルの溶液に、テトラヒドロフラン / ヘプタン / トルエン中のリチウムジイソプロピ
ルアミドの2M溶液10 mlを氷冷下で20分以内に付加する。混合物を0 で30分間攪拌する。
30分以内に、テトラヒドロフラン30 ml中の4 gの1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロ
メチルフェニル) - シクロプロピル - カルボアルデヒドの溶液を0 で滴下する。周囲温
度で20時間後、2N硫酸を混合物に付加し、次にそれを酢酸エチルで抽出して、硫酸ナトリ
ウム上で乾燥し、濃縮する。粗製生成物をエタノール50 mlに溶解し、2Mナトリウムヒド
ロキシド溶液33 mlで鹼化する。

【0122】

収量：酸5.2 g。これを、激しく攪拌しながら数時間、2N硫酸180 mlと一緒に加熱還流 50

する。酢酸エチルで抽出後、水で洗浄し、3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソプロピオン酸 4.6 g を黄色油として得る。

【 0 1 2 3 】

5 - { 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソプロピオニルアミノ } - フタリド :

- 10 で、塩化チオニル 0.84 ml を 15 ml のジメチルアセトアミド中の 2.9 g の 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソプロピオン酸に付加する。混合物を - 10 で 30 分間、0 で 1 時間攪拌し、次に 1.95 g の 5 - アミノフタリドに付加する (または逆に、5 - アミノフタリドを混合物に付加し得る) 。周囲温度で 16 時間後、2M 塩酸および酢酸エチルを付加し、有機相を水で洗浄して中性にして、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。シリカゲル (ヘキサン / 酢酸エチル : 1 + 1) 上でクロマトグラフィー処理し、ジソプロピルエーテルから再結晶化した後、2.4 g の 5 - { 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソプロピオニルアミノ } - フタリド (融点 168) を得る。

【 0 1 2 4 】

(±) - 5 { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド ((+) - 1) :

2.7 g の 5 - { 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソプロピオニルアミノ } - フタリドを 15 ml のジメチルホルムアミド中に溶解する。氷冷下で、4.25 ml のトリフルオロメチル - トリメチルシランおよび 972 g の炭酸セシウムを付加する。

【 0 1 2 5 】

周囲温度で 18 時間混合物を攪拌後、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムの 1M 溶液 6.5 ml を氷冷下で付加し、その結果生じた混合物を 1 時間攪拌する。水の完全付加後、それを酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥して、濃縮する。シリカゲル (ヘキサン / 酢酸エチル : 3 + 2) 上でクロマトグラフィー処理後、760 mg の出発物質を分画 1 として、880 mg の (±) - 5 { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド ((±) - 1) (融点 158) を分画 2 として生成する。

【 0 1 2 6 】

化合物 ((±) - 1) のエナンチオマーの分離 :

キラル担体 (キラルパック A D (商標)、DAICEL から入手) および液相としてのヘキサン / エタノール : 97 + 3 上でのクロマトグラフィーにより化合物 ((±) - 1) のエナンチオマーの混合物を分離し、2.4 g のラセミ化合物を得る :

(+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド ((+) - 1) (第一分画として) : 867 mg ; 融点 162 ~ 163 、 $d_D^{20} = +114.5^\circ$ ($c = 0.5$ クロロホルム中) および

(-) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド ((-) - 1) (第二分画として) : 860 mg ; 融点 163 ~ 164 、 $d_D^{20} = -113.7^\circ$ ($c = 0.5$ クロロホルム中) 。

【 0 1 2 7 】

b) (±) - 、 (-) - および (+) - 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((±) - 、 (+) - および (-) - 2) の調製 :

10

20

30

40

50

1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボニトリル :

1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボニトリルの調製と同様に、(2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - アセトニトリルからの調製 (比較 : 実施例 1 a))。沸点 120 / 0.04 hPa。

【 0 1 2 8 】

1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボアルデヒド :

1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボアルデヒドと同様に、1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボニトリルからの調製 (比較 : 実施例 1 a))。 10

【 0 1 2 9 】

3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオン酸 :

3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオン酸の調製と同様に、1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボアルデヒドからの調製 (比較 : 実施例 1 a))。融点 177 (分解)。

【 0 1 3 0 】

6 - { 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン : 20

6 - { 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オンの調製と同様に、3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオン酸からの調製 (比較 : 実施例 1 c))。融点 117 ~ 118 。

【 0 1 3 1 】

(±) - 6 { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((±) - 2) : 30

実施例 1 a) における化合物 ((±) - 1)) の調製と同様に、6 - { 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オンから (±) - 6 { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((±) - 2) を生成する。融点 200 ~ 201 。

【 0 1 3 2 】

化合物 ((±) - 2) のエナンチオマーの分離 :

実施例 1 a) に記載したように、(+) および (-) エナンチオマーを分離する。分離により以下のものが生成される : 40

(-) - 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((-) - 2) (第一分画として) : 融点 171 ~ 173 、 $\rho = -115.2^\circ$ (c = 0.5 クロロホルム中) および

(+) - 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((+) - 2) (第二分画として) : 融点 168 ~ 173 。

【 0 1 3 3 】

c) (±) - 、 (+) - および (-) - 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - トリ 50

フルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ} - 4 -
- メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((±) - , (+) - および (-) - 3
) の調製 :

6 - { 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソ - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン :

塩化チオニル 1.8 ml を、 - 10 で 60 ml のジメチルアセトアミド中の 6.0 g の 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソプロピオン酸 (W O 98/54159 に記載されたように調製) に付加する。

【 0 1 3 4 】

混合物を - 10 で 30 分間、 0 で 1 時間攪拌し、次に 5 g の 6 - アミノ - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オンに混合する。周囲温度で 16 時間後、水および酢酸エチル間に相を分離する。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。液相としてヘキサンおよび酢酸エチル (10 ~ 20 %) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理後、6.78 g の 6 - { 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソプロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン (融点 136 ~ 139) を得る。

【 0 1 3 5 】

(±) - 6 { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((±) - 3) :

215 mg の 6 - { 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキソ - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オンを 7.5 のドライテトラヒドロフラン中に溶解する。氷冷下で、エーテル中の臭化メチルマグネシウムの 3M 溶液 0.32 ml を付加する。0 で 30 分後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液上に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥して、蒸発させる。液相としてヘキサンおよび酢酸エチル (0 ~ 20 %) を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィー処理後、80 mg の出発物質を分画 1 として生成し、そして 95 mg の 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((±) - 3) (融点 75 ~ 76) を分画 2 として生成する。

【 0 1 3 6 】

化合物 ((±) - 3) のエナンチオマーの分離 :

化合物 ((±) - 1) に関して実施例 1 a) に記載されたように、(+) - および (-) - エナンチオマーを分離する。分離により、以下のものが生成される :

(-) - 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((-) - 3) (第一分画として) : 融点 129 ~ 130 、 $d_4^{20} = -54.8$ ° (c = 0.5 クロロホルム中) および

(+) - 6 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - メチル - プロピオニルアミノ } - 4 - メチル - 2 , 3 - ベンズオキサジン - 1 - オン ((+) - 3) (第二分画として) : 融点 132 ~ 135 、 $d_4^{20} = +55.2$ ° (c = 0.5 クロロホルム中) 。

【 0 1 3 7 】

d) (±) - , (+) - および (-) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フル
オロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル
- プロピオニルアミノ } - フタリド ((±) - , (+) - および (-) - 4) の調製 :

1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボニトリル :

1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボニトリルの調製と同様に、(2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - アセトニ

10

20

30

40

50

トリルからの調製（比較：実施例 1 a）。沸点 120 / 0.04 hPa。

【0138】

1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボアルデヒド：

1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボアルデヒドの調製と同様に、1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボアルデヒドからの調製（比較：実施例 1 a）。

【0139】

3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオン酸：

3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオン酸の調製と同様に、1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - カルボアルデヒドからの調製（比較：実施例 1 a）。融点 177（分解）。

【0140】

5 - {3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオニルアミノ} - フタリド：

5 - {3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオニルアミノ} - フタリドの調製と同様に、3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオン酸からの調製（比較：実施例 1 a）。融点 157 ~ 158。

【0141】

(±) - 5 {2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ} - フタリド (±) - 4)：

実施例 1 a) における化合物 (±) - 1) の調製と同様に、5 - {3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - オキシ - プロピオニルアミノ} - フタリドから (±) 5 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ} - フタリド (±) - 4) を生成する。融点 212 ~ 214。

【0142】

化合物 (±) - 4) のエナンチオマーの分離：

化合物 (±) - 1) に関して実施例 1 a) に記載したように、(+) および (-) エナンチオマーを分離する。分離により以下のものが生成される：

(-) - 5 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ} - フタリド ((-) - 4) (第一分画として)：融点 165 ~ 166、 $d_4^{20} = -115.5^\circ$ (c = 0.5 クロロホルム中) および

(+) - 5 - {2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ} - フタリド ((+) - 4) (第二分画として)：融点 164 ~ 166。

【0143】

実施例 2 . 黄体ホルモン活性に関する in vivo 試験 - 排卵抑制

処置を開始する前に、雌ラット（体重：190 ~ 210 g）の2つの月経周期をモニタリングした。通常の4日周期を有する動物のみを、その後の試験に用いる。後発情期に開始して、試験化合物を4日間（1 ~ 4日目）投与し、その後、周期を制御する。

皮下適用のために、試験化合物を安息香酸ベンジル / ヒマシ油（1 + 9 v/v）中に溶解し、1日用量を 1 ml / 体重 1kg の容積中で投与する。

経口適用のためには、試験化合物を担体液（0.9% w/v NaCl 溶液 100 ml 中の 85 mg Myrij^R）中に懸濁し、1日用量を 2 ml / 体重 1kg の容積中で投与する。

10

20

30

40

50

【0144】

評価：

試験化合物の適用後4日目に、発情期または後発情期現象を示す動物を、エーテル麻酔下で片側卵巢切除する。卵管のプレパラートを調製し、顕微鏡により卵子に関して検査する。5日目に、全動物（無傷および一部卵巢切除）を二酸化炭素で殺害し、卵管を保存して、同一方法で分析する。次に、排卵が抑制された動物数をパーセンテージで確定する。

【0145】

下記の表1-aおよび1-bは、成体雌ラットにおいて、LH分泌を抑制することにより、化合物（（+）-1）が排卵を効率的に抑制する、ということを実証する。表1-aは、（（+）-1）に関するEC₅₀値が45 μg/kgである、ということを実証する。したがってこの化合物は、強力な妊娠直前期活性を有するとみなされるべきである。標準プロゲスチンR5020（プロメゲスチン）との比較は、in vivo化合物（（+）-1）が1~2（それ以上）という換算計数だけR5020と同様/それより有効であるので、これまでに同定された最も強力なプロゲスチンの1つである、ということを実証した（比較：表1-b）。

10

【0146】

【表1】

表1-a

用量 [μg/kg] of ((+)-1)	抑制 (%)	EC ₅₀ [μg/kg]
0	0	45
10	0	
30	14	
100	100	

20

表1-b

	R5020 (=標準)	((+)-1)	((+)-1) (R5020と比較した換算係数)
排卵抑制 (ラット) [EC ₅₀]	0.06mg/kg	0.04mg/kg	1-2

30

【0147】

実施例3. 乳房/子宮選択性に関するin vivo試験

a) ラット乳房上皮における増殖/分化作用に関するバイオアッセイ

この試験の目的は、乳腺の発達に及ぼす、特にエストロゲン感作ラットにおける乳腺の末梢芽状突起の形成に及ぼすプロゲスチンの作用を評価することである。プロゲスチンは、他のホルモン（プロラクチン、エストロゲン、糖質コルチコイド、成長ホルモン等）と一緒に、乳房上皮の増殖および分化を誘導する。特にそれらは、乳汁タンパク質産生および腺管腔中への分泌の部位である腺胞および末梢芽状突起の形態形成に参与する。

40

【0148】

乳腺分化および増殖における本発明の試験プロゲスチン、特に化合物（（+）-1）の作用を確定するために、処置開始の4~6日前に、未熟雌ラット（Wistar Han, SPF）を21日齢で卵巢切除する。動物を標準エストロゲン（エストロン（E1）、70 μg/kg）および試験プロゲスチン（（+）-1）（適用容積：0.1 ml/体重50 g；ビヒクル：安息香酸ベンジル/ヒマシ油（1+4 v/v）；皮下）で6日間処置する。対照群は、例えば：ビヒクル、プロゲスチンを伴わないエストロン、既知のプロゲスチン、例えばR5020（プロ

50

メゲストン)を伴うエストラジオール。6日処置後、二酸化炭素で動物を殺害する。

【0149】

ホールマウント染色のために、動物の左腹鼠径乳房領域を剃毛し、これを皮膚と一緒に身体から切除する。組織学的/免疫組織化学的分析のために、右腹鼠径乳腺を、それに付着した結合組織とともに身体から切除し、PBS(リン酸塩緩衝化生理食塩水; Ca^{2+}/Mg^{2+} 無含有)中の3.7%ホルマリン中で固定する。

【0150】

ホールマウント染色

Tellyesniczkyの方法に従って、アルコール-ホルマリン中で一晚、試料を固定する(下記参照)。次に乳腺組織およびそれに付着した皮下組織を皮膚から剥ぎ取り、試料を再び一晚固定する。さらなる過程を以下に示す: 70%エタノール: 1.5時間; アセトン: 3x1.5時間; アセトン: 一晚; イソプロパノール: 1.5時間; 96%エタノール: 2時間; ヘマトキシリン-鉄: 3時間; VE水: 先ず試料をすすぎ、次に2x0.5時間; 70%エタノール: 一晚; 80%エタノール: 1.5時間; 96%エタノール: 1.5時間; イソプロパノール: 1.5時間。次に試料をペトリ皿に移して、トルエン中に約1時間、即ちそれらが浮遊しなくなるまで放置する。次に試料をセダー油(Merck, no. 1.06965)で処理する。上記のインキュベーション時間は最小時間であり、延長可能である。特に固定後の70%エタノール中でのインキュベーションは、少なくとも2.5週間まで延長し得る。

10

【0151】

ホールマウント染色に必要な溶液の調製

a) Tellyesniczkyのアルコール-ホルマリン: 37%ホルムアルデヒド: 81.8 ml、70%エタノール: 1636 ml、氷酢酸(使用直前に付加): 81.8 ml(総量: 1800 ml)。

b) ヘマトキシリン母液: ヘマトキシリン(Merck, no.15938): 10 g、96%エタノール: 100 ml。本溶液は、使用前に37℃で48時間放置しなければならない。それは、ほぼ無期限に暗所に保管可能である。

20

【0152】

c) 使用ヘマトキシリン-鉄溶液: ヘマトキシリン母液(濾過済み): 15.2 ml、96%エタノール: 1374 ml、 $FeCl_3 \times 6H_2O$ (s. 4): 91.1 ml、1 mol/l HCl: 220 ml(総量: 1700 ml); 2 mol/l NaOHでpH1.25に調整。

d) $FeCl_3 \times 6H_2O$ 溶液: $FeCl_3 \times 6H_2O$ (Merck, no.1.03943): 1.07 g、VE水: 90.2 ml、HCl: 37%: 0.92 ml(総量: 91.1 ml)。

30

倍率40倍で、乳首付近の末梢芽状突起を尾方向に計数する。検査面積は、約1.8 mm²である必要がある。十分に分化した試料に関しては、この面積は低減してもよく、少なくとも250個の芽を計数する。計数後、芽状突起数/1mm²を算定する。

【0153】

評価

末梢および腺胞芽状突起の数を/mm²±標準偏差(SD)で計数する。試験プロゲステンの黄体ホルモン作用は、末梢および腺胞芽状突起の形成に関する閾値として(比較: 図3)(即ち、有意の黄体ホルモン作用が初めて認識される濃度)か、または0.3 mg/kgの参照化合物プロメゲストン(R5020)と等しい分化を達成するために必要な等効率用量(比較: 図1)として確定される。図1に示したデータに関しては、ANOVA(Dunn法)により種々の試験群の間の差を試験する。図3では、t検定対エストロン対照群により、群間の差を試験する。図1および図3の両方において、星印は有意差を示す。

40

【0154】

MIB-5免疫組織化学(C. Gerlach et al., Lab. Invest. 1997, 77(6), 697-698の方法の変法)

乳房上皮の増殖のより詳細な評価のために、以下のように細胞を増殖マーカーMIB-5で染色する(比較: 図2): 乳腺を4%ホルムアルデヒド/PBS中で24時間固定し、パラフィン中に包埋する。4 μm切片をスライドガラス上に広げて、脱パラフィン処理し、クエン酸塩緩衝液pH6.0中でマイクロ波で10分間処理し、PBSですすぐ。次にスラ

50

イドを3% H₂O₂ / メタノールで15分間、Blockingkit (Vektor, no. SP-2001) で10分間遮断し、ラット血清をPBS中で30分間1:2希釈して、非特異的染色を低減し、PBS中ですすぐ。

【0155】

スライドを、Ki-67抗原に特異的なモノクローナル抗体MIB-5 (Dianova, no. Dia-5055) とともに1時間インキュベートする (PBS / 0.2% BSA中に1:200希釈)。次にスライドをPBS / 0.2% TWEEN 20中で2回洗浄し、ビオチニル化ラット抗マウス二次抗体 (Dianova, no. 425-066-100) とともにインキュベートして、PBS / 0.2% TWEEN 20中で1時間1:200希釈し、アビジン - ビオチン - ペルオキシダーゼ複合体 (Vectastain Elite ABC Kit no. PK-6100) とともに1時間インキュベーション後、再びPBS / 0.2% TWEEN 20中で2回洗浄する。染色は、ジアミノベンジジン (Zymed Substrate Kit) により実施する。室温で全過程を実施する。

10

【0156】

評価

試験化合物を特性化するために、MIB-5染色乳房上皮細胞のパーセンテージを確定する。図2は、MIB-5陽性上皮細胞のパーセンテージ \pm 標準偏差 (SD) を示す。ANOVA (Bonferroni検定) により群間の差を試験する。図2中の星印は、有意差 ($p < 0.05$) を示す。試験結果を以下のc) でさらに考察する。

【0157】

b) ラットにおける妊娠維持試験

ラットにおいて、去勢は妊娠中絶を誘導する。プロゲスチン (エストロゲンと組合せる) は、去勢動物における妊娠の維持を可能にする。しかしながら去勢ラットにおける妊娠維持の程度は、限定用量範囲においてのみ最適である。したがってそれより高いならびに低い用量は一般に、より弱い作用を誘導する。限定用量のエストロゲン (E₁) を用いた随伴処置は、プロゲスチンの妊娠維持作用を増大する。

20

【0158】

190~220 gの妊娠ラット (Wistar Han, SPF) (5~8匹 / 用量) を妊娠8日目に、最初の物質の投与の2時間後に卵巣切除する。8日目~14日目に、標準用量のE₁と組合せた試験プロゲスチンで、ラットを毎日処置する。1日後、動物を二酸化炭素で殺害する。各動物に関して、胎仔の心拍により生存および死亡胎仔数を確定する。子宮が空である場合、10% 硫化アンモニウム溶液での染色により着床部位数を確定する。

30

【0159】

試験プロゲスチンおよびエストロンの処方および適用:

s.c. (皮下) 適用: 試験プロゲスチンを安息香酸ベンジル / ヒマシ油 (1+4 v/v) 中に溶解し、1日用量を1 ml / 体重1kgの容積中で投与する。

p.o. (経口) 適用: 試験プロゲスチンを担体液 (0.9% w/v NaCl溶液100 ml中の85 mg Myrj^R) 中に懸濁し、1日用量を2 ml / 体重1kgの容積中で投与する。

i.p. (腹腔内) 適用: 試験プロゲスチンをプロピレングリコール中に溶解し、ミニチュア浸透圧ポンプ (2001型、1.0 μ l/時、7日) 中に投入し、これをラットの腹腔内に入れる。

40

エストロンの標準用量は0.005 mg/体重1kg s.c.であり、安息香酸ベンジル / ヒマシ油 (1+4 v/v) 中に溶解する。

【0160】

評価

妊娠維持 / 動物 (%)、妊娠維持 / 用量 (単一値の中央値) およびEC₅₀ (50%の動物で妊娠が維持される用量; 100%は、卵巣切除されていない対照動物に対応する) を確定する。試験の結果を、以下のc) でさらに考察する。

【0161】

c) (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } -

50

フタリド ((+) - 1) に関して得られた結果および結果の考察

標準プロゲスチン R 5 0 2 0 (プロメゲスチン) と比較した場合の、本発明の最も好ましい化合物、即ち (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドに関する上記の a) に記載したラット乳房上皮 (ホールマウント染色) における、ならびに上記の b) に記載した妊娠維持試験における増殖 / 分化作用に関するバイオアッセイで、以下の結果を得た (表 2)。

【 0 1 6 2 】

表 2 は、妊娠維持において EC_{50} 値を達成するために (ラット) 体重 1kg 当たりで必要な試験プロゲスチン (R 5 0 2 0 または ((+) - 1)) の用量、ならびに乳房上皮の増殖 / 分化に関するバイオアッセイ (ラット; ホールマウント染色) に必要な用量を示す。「等効率用量」とは、例えば 0.3 mg/kg R 5 0 2 0 を用いて達成されるのと同一作用を達成するのに必要な ((+) - 1) の用量を中間欄が示すことを意味する。はるか右の欄は、両試験におけるその活性に関して試験プロゲスチン ((+) - 1) が標準プロゲスチン R 5 0 2 0 と異なる換算計数を示す。値の異なる対は、独立して実施された 3 つの異なる試験からの乳房上皮基部の分化 / 増殖に関する試験に入った。単一値の中央値は、約 1 の換算計数 (比較 : はるか左の欄) を生じる。

【 0 1 6 3 】

【表 2】

表 2

	R5020 (=標準)	((+)-1)	((+)-1) (R5020と比較した換算係数)
妊娠の維持 (ラット) [EC_{50}]	0.1mg/kg/d	0.012mg/kg/d	8
乳腺、ホールマウント染色 (ラット) [等効率用量]	0.3mg/kg/d 0.3mg/kg/d 0.1mg/kg/d	0.6mg/kg/d 0.9mg/kg/d 0.03mg/kg/d	ca. 1
乳腺、ホールマウント染色 (ラット) [閾値]		0.1mg/kg/d	

【 0 1 6 4 】

本発明の好ましいプロゲスチンである化合物 ((+) - 1) は、末梢および腺胞芽状突起の用量依存性増大を誘導し、0.3mg/kg/日プロメゲスチンとの等効率用量は、0.6 mg/kg/日である。

さらに末梢および腺胞芽状突起の誘導のための ((+) - 1) に関する閾値は、100 μ g/kg/日である (図 3 参照)。興味深いことに、((+) - 1) の濃度増大に伴って、M I B - 5 陽性細胞の用量依存性低減が認められる (図 2)。図 2 はさらに、0.3 mg/kg/日プロメゲスチンが ~ 42% の M I B - 陽性細胞を示し、一方、1 mg/kg/日 ((+) - 1) が ~ 12% の M I B - 陽性細胞を示すことを実証する。

【 0 1 6 5 】

合わせて考えると、((+) - 1) は、参照化合物プロメゲスチンとほぼ同一の乳腺に

及ぼす活性を示す、ということを示す。最も注目に値するのは、妊娠が完全に維持される用量（比較：表2）では、末梢および腺胞芽状突起形成に及ぼす作用は観察され得ない（図3、表2）ということである。したがって（（+）-1）は、子宮対乳腺に及ぼす組織選択的活性を示す。子宮親和性活性の換算計数のこの解離は、少なくとも6倍である。さらに、（（+）-1）の用量と乳腺の増殖誘導との逆相関が認められる。

【0166】

上記の結果は、本発明の好ましい化合物である（+）-5- { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド（（+）-1）は妊娠の維持において非常に強力であるが、一方、乳房上皮に及ぼすその増殖/分化作用は、標準プロゲステロン R5020 と比較した場合、非常に低い、ということを示す：R5020 と比較して、化合物（（+）-1）は妊娠の維持に関しては8倍強力であるが、しかし乳腺ではR5020 とほぼ等しい効力である。

【0167】

これらの結果は、化合物（（+）-1）が、乳房、即ち本発明の二次選択標的組織におけるPR媒介性作用（乳腺の増殖/分化）と比較して、子宮、即ち本発明の一次選択標的組織におけるPR媒介性作用（妊娠の維持）を強化するという点で、本発明のPR媒介性作用の選択的モジュレーターである、ということを実証する。特に、上記のように、妊娠を維持するのに十分である量で化合物（（+）-1）を投与する場合、乳腺での作用は観察されない（表2および図3参照）。したがってこの化合物は、上記の「発明の詳細な説明」の項に略記したように避妊、HRTおよび婦人科学的障害の治療に用いるのに特に適している。本発明の好ましいプロゲステロンである化合物（（+）-1）は、無エストロゲン経口避妊薬中に用いるのに特に適している。

【0168】

その子宮/乳房解離活性プロフィールに関して化合物（（+）-1）に対して得られた上記の結果は、この化合物が「発明の詳細な説明」の項に既述した適応および適用のための本発明の組織特異的プロゲステロンとして非常に適していることを実証するだけでなく、それらはPRリガンドのPRアイソフォーム特異性がPRリガンドの組織特異性に結び付けられるという概念の実行可能性も実証する（比較：W0 02/054064）。さらにその結果は、組織特異的プロゲステロン、特に本発明の子宮/乳房選択的プロゲステロンが、PRアイソフォーム、即ちPR-A対PR-E選択性であるプロゲステロンを同定することにより同定され得る、ということを示す。

【0169】

上記の結果は特に、下記の実施例5に実証されるようなPRアイソフォームBと比較してPRアイソフォームAに対する選択性を有するプロゲステロンが、妊娠の維持に適した用量で乳房におけるPR媒介性作用に関して子宮におけるPR媒介性作用を選択的に強化する、ということを実証する（比較：上記の表2）。しかしながら、PR-A対PR-B選択性（下記の実施例5で実証されるように、本発明のプロゲステロンに関して確定されている）は、子宮/乳房選択性をもつばら生じる（本発明のプロゲステロンに関して上記で確認されたように）わけではなく、任意のその他のプロゲステロン標的組織選択性およびプロゲステロンアイソフォーム媒介性作用に基づいたPR媒介性作用の任意のその他の選択的調整が包含され得る、と理解されるべきである。

【0170】

実施例4. 経口黄体ホルモン活性に関する *in vivo* 試験 - ウサギにおける子宮内膜転換
 幼雌ウサギ（ニュージーランドホワイト、30~35日齢；Schriever（独）から入手）で試験を実施する。1~4日目に、子宮内膜の増殖を誘導するために、5.0 g/kg/日の17-エストラジオール（s.c.、0.5 ml/kg/日）を用いて、全てのウサギを感作する。7~10日目に、0.001、0.01および0.1 mg/kg/日の用量で試験化合物を経口適用する。エストラジオール初回刺激後にピヒクルのみを摂取する群を陰性対照として用いる。エストラジオール初回刺激後に子宮内膜分化を誘導するためにプロゲステロンのみを摂取する第二群を

、陽性対照として用いる。本発明の最も好ましい化合物である（（+）-1）の黄体ホルモン活性を調べるために、一処置群には、エストラジオール初回刺激後に化合物（（+）-1）のみを投与する。

【0171】

評価

11日目に剖検を実施する。黄体ホルモン活性の一パラメーターとして、マクファイル指数（即ち分化の程度）を光学顕微鏡により確定する（スコア：1~4；1=腺分化なし、4=最大分化）。

下記の表3に示すように、本発明の好ましい化合物である化合物（（+）-1）は、ウサギの子宮内膜転換において非常に強力である（クラウベルグ試験）。同一効力は、皮下ならびに経口適用時の（（+）-1）に関して確定される。したがって化合物（（+）-1）は、経口投与時に非常に活性であると考えられる必要がある。

【0172】

【表3】

表3

適用方式	(+)-1 [mg/kg]	マクファイル指数	閾値 [mg/kg]
皮下 (s. c.)	0.001	1.0	0.001-0.01
	0.01	2.7	
	0.1	3.8	
経口 (p. o.)	0.001	1.2	0.001-0.01
	0.01	2.5	
	0.1	3.0	

【0173】

実施例5. PR-A / PR-B アイソフォーム特異性に関する *in vitro* 試験

本発明の第八および第九の態様によれば、一般式（I）の、しかしながら本発明の第一、第二、第三、第四および第六の態様からは排除された化合物5-[3-{1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル}-2-ヒドロキシ-2-トリフルオロメチル-プロピオニルアミノ]-フタリドを含めたプロゲスチンは、PR-B転写に関してPR-A転写を選択的に活性化するのに有用であり、即ち、本発明のプロゲスチンは好ましくは、PR-B転写を活性化しない（PR-A転写と少なくとも同一程度にはない）。

【0174】

したがってこれらのプロゲスチンは、PR-B媒介性作用に関して、PR-A媒介性作用を選択的に活性化するのに有用であり、即ちこれらの化合物は好ましくは、PR-B媒介性作用に影響を及ぼさない。下記において、ある種のプロゲスチンがPR-AまたはPR-B対して選択的であるか否かを確定するための *in vitro* 試験を記載する。この *in vitro* 試験によれば、本発明の一般式（I）のプロゲスチンは選択的PR-Aアゴニストである、ということも下記で実証する。この検定の遂行に関する、特にPR-AおよびPR-Bトランスフェクト化細胞の調製に関するさらなる詳細は、W0 02/054064に見出され得る（この記載内容は、参照により本明細書中で援用される）。

【0175】

hPR-A（一次細胞）またはhPR-B（二次細胞）およびホルモン応答性MTVプロモーターに連結されたLUC受容体遺伝子を発現するプラスミドで安定的にトランスフ

エクトされた一次および二次SK-N-MC細胞を用いて、本発明のPRアイソフォーム特異的プロゲスチンに関するスクリーニング方法を実施する。

10%ウシ胎仔血清(FCS)、ペニシリン100 U/ストレプトマイシン100 μg/ml(Biochrom, no. A2213)、L-グルタミン4 mmol/l(Gibco BRL, no. 25030-024)、ピルピン酸ナトリウム1 mmol/l(Biochrom, no. L0473)および1x非必須アミノ酸(Biochrom, no. K0293)を補充したイーグル塩()を含有する最小必須培地中で、37 °Cの温度で5%二酸化炭素の雰囲気中で、細胞を培養する。

【0176】

転写検定のために、細胞を96ウェル皿(2x 10⁴細胞/皿)上に植え付けて、上記と同様の、但しFCSの代わりに3%チャコール処理FCSを用いた培地中で培養する。48時間後、細胞を予備希釈試験化合物と接触させる。アゴニスト活性の確定のために、漸増濃度(10⁻⁶ ~ 10⁻¹¹ mol/l)の試験プロゲスチンの存在下で細胞を培養する。レポーター遺伝子誘導のための陽性対照として、10⁻⁶ ~ 10⁻¹¹ mol/lのR5020(プロメゲスチン)を用いて細胞を処理する。レポーター遺伝子誘導のための陰性対照として、細胞を1%エタノール中で培養する。

10

【0177】

試験プロゲスチンとともに24時間インキュベート後、培地を除去し、20 μlの溶解緩衝液(ルシフェラーゼ検定系E153A; Promega)を用いて、プレートを10分間攪拌しながら、細胞を溶解する。プレート当たり30秒以内にルシフェラーゼ試薬(ルシフェラーゼ検定系E151A + 152A; Promega)30 μlの付加後、サイクル方式でのMicrolite ML 3000微小滴定プレートルミノメーター(Dynatech)により、ルシフェラーゼレポーター遺伝子産物の活性を確定する。

20

【0178】

応答の評価は効能(%)を示し、EC₅₀値の評価は効力(nM)を示す。アゴニスト活性の算定は、以下のように実行する：

測定データ点に関するLUC活性(%)を、以下のように算定する：

【0179】

【数1】

$$\text{相対LUC活性 (\%)} = 100 \times \frac{\text{応答 } 10^{-8} \sim 10^{-11} \text{ mol/l 試験化合物-CO}}{\text{CI-CO}}$$

30

【0180】

(式中、CI = 100%刺激(R5020、10⁻⁷ mol/l)、そしてCO = 0%刺激(エタノール1%))。

したがって効能(%)を、下記に従って算定する：

40

【0181】

【数2】

$$\text{効能 (\%)} = 100 \times \frac{\text{応答 } 10^{-7} \text{ mol/l 試験化合物-CO}}{\text{CI-CO}}$$

50

効力 (nM)、即ち EC₅₀ をグラフで確定する。

【0182】

本発明の異なるプロゲスチンに関して達成されたいくつかの効能結果を下記の表2に示す。これらの結果は、PRアイソフォームAに対する本発明のプロゲスチン、特に化合物((+) - 1)の選択性を明瞭に実証する。したがってこれらのプロゲスチンは、PR-B転写に関してPR-A転写を選択的に活性化し得る。さらにまたこれらのプロゲスチンは、PR-B媒介性作用に関してPR-A媒介性作用を選択的に強化し得る。したがって従来技術は常により強力なプロゲスチンを得ようと躍起になったが、本発明は、高プロゲステロン受容体アイソフォーム、特にある種の所望の組織または器官を選択的に標的化するのに、好ましくは乳房組織におけるPR媒介性作用に関して子宮組織におけるPR媒介性作用を選択的に活性化するのに適したプロゲステロン受容体Aアイソフォーム選択的プロゲスチンを提供する。

10

【0183】

【表4】

表4

	PR-A アゴニズム効能 [%]	PR-B アゴニズム効能 [%]	Δアゴニズム効能 (A-B)
(+)-5-[2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-トリフルオロメチルプロピオニルアミノ]-フタリド, ((+)-1)	88.7	25	64
(+)-6-[2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-トリフルオロメチルプロピオニルアミノ]-4-メチル-2,3-ベンゾキサジン-1-オン((+)-2)	99.2	67.5	32
(+)-6-[2-ヒドロキシ-3-[1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-メチルプロピオニルアミノ]-4-メチル-2,3-ベンゾキサジン-1-オン((+)-3)	94	71	23
(+)-5-[2-ヒドロキシ-3-[1-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-シクロプロピル]-2-トリフルオロメチルプロピオニルアミノ]-フタリド, ((+)-4)	100	82	18

20

30

【0184】

実施例6. ラットにおける抗子宮親和性活性

エストロゲン活性を有する化合物は子宮成長を誘導して、子宮重量の増大を生じる。それらは、上皮高の増大により示されるような子宮内膜上皮の外観の特徴的変化も誘導する。PRモジュレーターは、子宮重量増および上皮細胞増殖を抑制することにより、エストロゲン活性を無効にする。この作用は、時として、「機能的抗エストロゲン」作用と呼ばれる。

40

【0185】

本発明の最も好ましいプロゲスチン、即ち化合物((+) - 1)の抗子宮親和性活性に関して試験するために、卵巣切除ラットを0.3 μg/kg/日エストラジオール(E2)を、漸増用量の((+) - 1)のほかに用いて、3日間処置する(比較: 図4)。図4に示

50

した各試験群は10匹のラットで構成されるが、但し1群（比較：図4、下グラフ、150 μg/kgの（（+）-1）、「#」で示す）は9匹で構成される。

【0186】

評価

子宮重量、管腔上皮高および細胞増殖の状態の変化、ならびに膣塗沫の角質化を、エストロゲン活性に関するパラメーターとして用いる。（（+）-1）と組合せて、エストロゲン刺激子宮重量増および管腔上皮高の低減は、抗エストロゲン活性のパラメーターである（比較：図4）。

参照群（エストラジオール（E2）処置）に関しては、ビヒクル対照と比較した場合の子宮重量および管腔上皮高の刺激を、以下のように算定した：

【0187】

【数3】

平均重量（参照化合物）

$$\frac{\text{平均重量（参照化合物）}}{\text{平均重量（ビヒクル対照）}} \times 100 = \text{刺激（\%）}$$

平均重量（ビヒクル対照）

【0188】

抗エストロゲン検定において、参照化合物（エストラジオール）を用いて観察される作用と比較した場合の子宮重量または管腔上皮高の抑制を、以下のように算定した：

【数4】

平均重量（試験化合物）－平均重量（ビヒクル対照）

$$\frac{\text{平均重量（試験化合物）} - \text{平均重量（ビヒクル対照）}}{\text{平均重量（参照化合物）} - \text{平均重量（ビヒクル対照）}} \times 100 = \text{刺激（\%）}$$

平均重量（参照化合物）－平均重量（ビヒクル対照）

【0189】

統計学的分析のために、Biostatistical Department of Schering AGが開発したソフトウェアを用いて、95%信頼限界を算定した。星印は、有意差（p < 0.05）を示す。

【0190】

考察

（（+）-1）は、エストラジオールと組合せて投与した場合、図4に示したように、子宮重量増および上皮細胞高の用量依存性抑制に関して強力な機能的抗エストロゲン作用を有する。5 μg/kg/日という用量の（（+）-1）は、最大下作用を示す。最大作用は、15 μg/kg/日の用量を用いて観察される。

要するに、（（+）-1）は、強力な機能的抗エストロゲン活性を有するPRモジュレーターである。（（+）-1）の抗子宮親和性活性は、その妊娠維持活性と同一用量範囲で起こる（EC₅₀値12 μg/kg/日）。これらの結果は、子宮において（（+）-1）が示す高黄体ホルモン効力を実証する。

乳腺における末梢および腺胞芽状突起の形成は非常に高い（比較：図3および表2）が、一方、子宮に及ぼす作用は（（+）-1）の極低濃度ですでに観察されており（比較：実施例6および図4）、このことは、乳房対子宮における本発明の化合物の解離作用を実証する。

【図面の簡単な説明】

【0191】

10

20

30

40

50

【図1】図1は、未熟卵巣切除雌ラットにおける皮下適用（0.3 mg/kg R 5 0 2 0 に関して等効率用量の（+）- 1）後、標準プロゲステンプロメゲストン（R 5 0 2 0）と比較した、化合物（+）- 1）により実行された末梢および腺胞芽状突起形成の刺激における差を実証する。

【図2】図2は、MIB-5染色による標準プロゲステンR 5 0 2 0と比較した場合の化合物（+）- 1）により実行された未熟卵巣摘出雌ラットの乳腺上皮の増殖の刺激を示す。

【図3】図3は、未熟卵巣切除雌ラットにおける皮下適用（閾値）後のR 5 0 2 0（標準プロゲステン）および化合物（+）- 1）による末梢および腺胞芽状突起形成の刺激に関する。

【図4】図4は、エストラジオールで処置した参照群と比較した場合のラットにおける子宮成長（子宮湿重量および子宮乾燥重量；上皮高）に及ぼす化合物（+）- 1）の抗エストロゲン活性。

【図1】

【図2】

FIG. 1

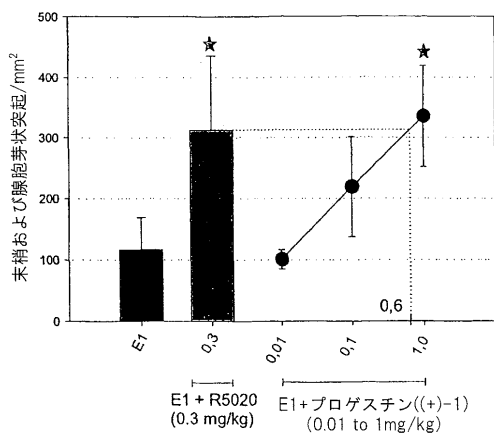
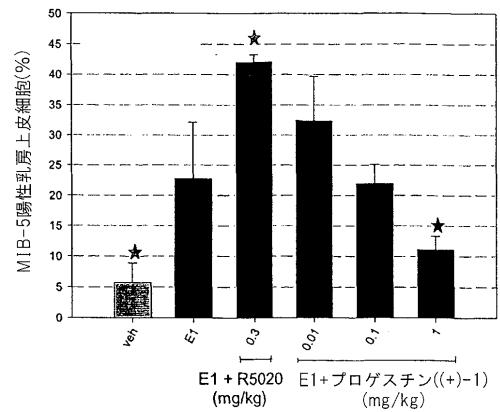
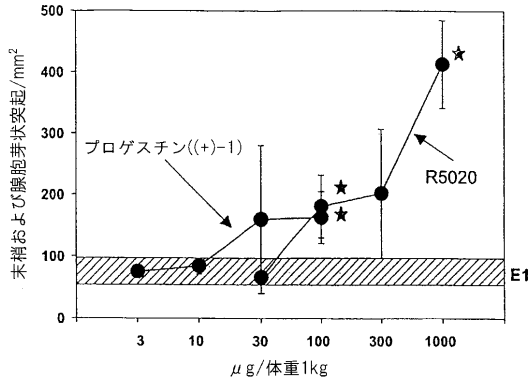


FIG. 2



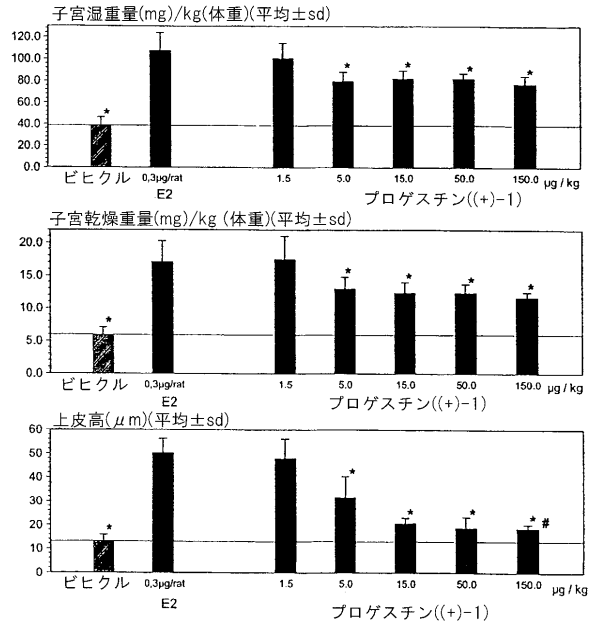
【 図 3 】

FIG.3



【 図 4 】

FIG.4



【 手続 補正書 】

【 提出日 】 平成16年7月2日 (2004.7.2)

【 手続 補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

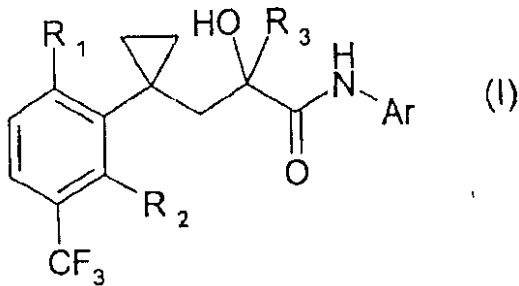
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

下記一般式：

【 化 1 】



(式中、R₁およびR₂は互いに独立して - Hまたは - Fであり、
 R₃は - CH₃または - CF₃であり、そして
 Arは：

治療に用いるための (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリド、あるいはその医薬として許容される誘導体または類似体を含む医薬組成物。

【請求項 13】

受精能制御、ホルモン置換療法または婦人科学的障害、例えば子宮内膜症の治療に用いるための請求項 11 または 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

第 2 の選択された組織に関して第 1 の選択された組織におけるプロゲステロン受容体媒介性作用を選択的に調整するための薬剤の製造のための、請求項 1 から排除された 5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含めての請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 15】

第 1 の選択された組織が子宮組織であり、第 2 の選択された組織が乳房組織である請求項 14 記載の使用。

【請求項 16】

乳房組織中のプロゲステロン媒介性作用に関して子宮組織中のプロゲステロン媒介性作用を選択的に強化するための請求項 14 または 15 記載の使用。

【請求項 17】

薬剤が受精能制御、ホルモン置換療法または婦人科学的障害、例えば子宮内膜症の治療に用いるためである請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 18】

乳房組織の増殖および分化に関して子宮中の抗増殖作用を選択的に強化するための請求項 14 ~ 17 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物が、 (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体である請求項 14 ~ 18 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 20】

薬剤が経口的に投与される請求項 14 ~ 19 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 21】

1 日用量が 0.01 ~ 2 mg であるような量で請求項 1 記載の化合物が存在する請求項 14 ~ 20 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 22】

薬剤が 17 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分をさらに含む請求項 14 ~ 21 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 23】

1 日用量が 0.01 ~ 0.05 mg であるような量で 17 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分が存在する請求項 22 記載の使用。

【請求項 24】

投与される請求項 1 記載の化合物および 17 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分の 1 日用量が女性月経周期の間互いに独立して変化する請求項 22 または 23 記載の使用。

【請求項 25】

避妊薬としての請求項 1 記載の化合物または請求項 3 記載の医薬組成物の使用。

【請求項 26】

請求項 1 記載の化合物が (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロ

ピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体である請求項 25 記載の使用。

【請求項 27】

避妊薬が経口的に投与される請求項 25 または 26 記載の使用。

【請求項 28】

避妊薬が無エストロゲン経口避妊薬である請求項 25 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 29】

1 日用量が 0.01 ~ 2 mg であるような量で請求項 1 記載の化合物が投与される請求項 25 ~ 28 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 30】

請求項 1 記載の化合物に 17 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分が随伴する請求項 25 ~ 27 および 29 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 31】

1 日用量が 0.01 ~ 0.05 mg であるような量で 17 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分が投与される請求項 30 記載の使用。

【請求項 32】

投与される請求項 1 記載の化合物および 17 - エチニルエストラジオールまたは別のエストロゲン成分の 1 日用量が女性月経周期の間互いに独立して変化する請求項 25 ~ 27 および 29 ~ 31 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 33】

プロゲステロン受容体アイソフォーム B 転写に関してプロゲステロン受容体アイソフォーム A 転写を選択的に活性化するための薬剤の製造のための、請求項 1 から排除された 5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含めての請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 34】

請求項 1 記載の化合物が (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体である請求項 33 記載の使用。

【請求項 35】

プロゲステロン受容体アイソフォーム B 媒介性作用に関してプロゲステロン受容体アイソフォーム A 媒介性作用を選択的に強化するための薬剤の製造のための、請求項 1 から排除された 5 - [3 - { 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ] - フタリドを含めての請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 36】

請求項 1 記載の化合物が (+) - 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル] - 2 - トリフルオロメチル - プロピオニルアミノ } - フタリドあるいはその医薬として許容される誘導体または類似体である請求項 35 記載の使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 03/02441
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/365 A61K31/535 C07D265/02 C07D307/88		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 54159 A (SCHERING AG (DE)) 3 December 1998 (1998-12-03) cited in the application page 9 -page 14 page 39; example 20; table 7 page 41; example 40 page 58-60; claim 1 ---	1-35
A	WO 02 10143 A (SCHERING AG) 7 February 2002 (2002-02-07) cited in the application page 1, line 5 page 91-93; claim 1 page 72; examples 21-23; table 6 -----	1-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 June 2003		Date of mailing of the international search report 07/07/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/02441**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP 03 02441

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

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

2. Claims: 1-35
claims 1-35 insofar they refer to compounds wherein R3 is CF3

International Application No. PCT/EP 03 02441

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

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

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02441

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9854159	A	03-12-1998	DE 19723722 A1	10-12-1998
			AU 747083 B2	09-05-2002
			AU 8021198 A	30-12-1998
			BG 103903 A	28-04-2000
			BR 9809703 A	11-07-2000
			CA 2305458 A1	03-12-1998
			CN 1258286 T	28-06-2000
			EE 9900548 A	15-06-2000
			WO 9854159 A1	03-12-1998
			EP 0986545 A1	22-03-2000
			HR 980289 A1	28-02-1999
			HU 0002126 A2	28-06-2001
			JP 2002502385 T	22-01-2002
			NO 995845 A	27-01-2000
			NZ 501359 A	30-11-2001
			PL 337088 A1	31-07-2000
			SK 160999 A3	11-07-2000
			TR 9902924 T2	21-02-2000
			US 6245804 B1	12-06-2001
			US 6344454 B1	05-02-2002
			US 2002016365 A1	07-02-2002
ZA 9804655 A	16-03-1999			
WO 0210143	A	07-02-2002	DE 10038639 A1	21-02-2002
			AU 8200901 A	13-02-2002
			WO 0210143 A1	07-02-2002
			EP 1309571 A1	14-05-2003
			NO 20030406 A	27-03-2003
			US 2002077356 A1	20-06-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/08	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 15/18	A 6 1 P 15/18	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 265/02	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 265/02	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 シュメース, ノルベルト
ドイツ連邦共和国, 1 3 4 3 7 ベルリン, アルト - ビッテナウ 3 8 ゲー
- (72) 発明者 レーマン, マンフレット
ドイツ連邦共和国, 1 2 3 0 5 ベルリン ルターシュトラッセ 1 3
- (72) 発明者 フュールマン, ウルリケ
ドイツ連邦共和国, 1 0 5 8 7 ベルリン, シャルロッテンブルガー ウファール 4
- (72) 発明者 ムーン, ペーター
ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 5 ベルリン, マルクグラフェンシュトラッセ 6 1
- (72) 発明者 ヘゲレ - ハルトゥンク, クリスタ
ドイツ連邦共和国, 4 5 4 7 0 ミュールハイムノルール, ベーレンベック 1 0 1
- (72) 発明者 クロッツビュッハー, ミハエル
ドイツ連邦共和国, ベルリン 1 3 3 4 7, プランタゲンシュトラッセ 8

F ターム(参考) 4C037 RA01

4C056 AA02 AB01 AC01 AD03 AE04 FA03 FB05 FC01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 BC72 DA09 GA16 MA01 MA04 MA52

NA14 ZA81 ZA86 ZB21 ZC11 ZC41

(54) 【発明の名称】受精能制御およびホルモン置換療法における使用のためのプロゲステロン受容体調整活性を有する 5 - { 2 - ヒドロキシ - 3 - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - シクロプロピル - プロピオニルアミノ } - フタリドおよび関連化合物