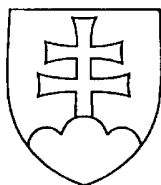


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **9. 1. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **09/756 286**
09/801 925
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 1. 2001**
9. 3. 2001
(33) Krajina alebo regionálna
organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 3. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/IB02/01764**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/067910**

(11), (21) Číslo dokumentu:

861-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/567,
A61K 31/57,
A61P 15/08

(71) Prihlasovateľ: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;**

(72) Pôvodca: **Hegele-Hartung Christa, Muelheim a. d. Ruhr, DE;**
Hess-Stumpp Holger, Berlin, DE;
Beier Henning M., Aachen, DE;
Krusche Claudia, Aachen, DE;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutické kompozície s obsahom antigénov na inhibíciu pokročilej endometriálnej maturácie pri liečení neplodnosti**

(57) Anotácia:
Farmaceutické kompozície s obsahom 17 α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na inhibíciu výskytu pokročilej maturácie endometria u cicavca samičieho pohlavia podstupujúceho liečenie zvyšujúce plodnosť.

SK 861-2003 A3

Farmaceutické kompozície s obsahom antigénov na inhibíciu pokročilej endometriálnej maturácie pri liečení neplodnosti

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka použitia antigestagénov na ovplyvňovanie postovulačnej endometriálnej maturácie pri liečení neplodnosti.

Doterajší stav techniky

Ovariálna stimulácia gonadotropínmi sa u ľudí bežne používa pri spôsoboch asistovanej reprodukcie, zahŕňajúcich *in vitro* fertilizáciu a embryotransfer (IVF/ET). Po regulovanej ovariálnej hyperstimulácii dochádza však k pokročilej postovulačnej transformácii endometria ((Garcia a kol., 1984, *Fertil. Steril.* 41: 31 až 37; Paulson a kol., 1997, *Fertil. Steril.* 76: 321 až 325; Kolb, 1997, *Fertil. Steril.* 67: 625 až 630; Franchin a kol., 1999, *Fertil. Steril.* 71: 174 až 181). Dôsledkom toho sa naruší obvykle dôkladne synchronizovaný časový vývoj endometria a embrya, čo vedie u zdravých blastocytov k nízkej miere implantácie.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje spôsob zvyšovania plodnosti u cicavcov pomocou podávania 17 α -fluóralkylovaných antagonistov progesterónových receptorov na inhibíciu vývoja maturácie endometria pri liečbe neplodnosti (t.j. zvyšovaní plodnosti) zahŕňajúcej všetky metódy asistovanej reprodukcie.

Predpokladá sa tiež, že tento spôsob bude užitočný najmä u cicavcov ženského pohlavia podstupujúcich fertilizačnú terapiu. Fertilizačná terapia, ako sa tu používa, označuje

ľubovoľnú terapiu, ktorá sa uskutočňuje u cicavca ženského pohlavia na dosiahnutie gravidity, či sa už u tohto cicavca stanovilo, že je plodný, neplodný, alebo že je jeho plodnosť narušená, alebo nie. Fertilizačné terapie predstavujúce súčasť predkladaného vynálezu zahŕňajú, avšak neobmedzujú sa na ne, ovariálnu hyperstimuláciu (OH), *in vitro* fertilizáciu a embryo-transfer (IVF/ET), a OH v kombinácii s IVF/ET. Predkladaný vynález poskytuje najmä spôsob inhibície pokročilej endometriálnej maturácie, ku ktorej typicky dochádza v súvislosti s ovariálnou hyperstimuláciou. Ovariálnu hyperstimuláciu možno napríklad použiť ako prostriedok pri fertilizačnej terapii napríklad spoločne s časovaným pohlavným stykom, artefáciálnou insemináciou, intrauterinnou insemináciou, IVF/ET, tubulárnym transferom gamét (GIFT).

IVF/ET, ako sa tu používa, označuje ľubovoľnú metódu, pri ktorej sa oocyty oplodnia *in vitro* a potom sa prenesú do samičieho reprodukčného systému. Transfer embrya sa dá uskutočňovať napríklad pomocou transferu embrya do maternice cez cervix alebo pomocou transferu embrya do vajcovodov (tubulárny transfer zygot (ZIFT)). Fertilizácia oocytov *in vitro* sa dá dosiahnuť napríklad inkubáciou oocytov v prítomnosti spermie (ICSI). IVF/ET sa dá uskutočňovať aj použitím vajíčok od darcu. Liečenie neplodnosti zahŕňa tiež terapie, ako je indukcia ovariálnej stimulácie nasledovaná oplodnením normálnym pohlavným stykom.

Ovariálna hyperstimulácia, ako sa tu používa, označuje použitie činidla stimulujúceho folikuly na stimuláciu vývoja folikulov. Ovariálna hyperstimulácia sa dá použiť u samičích jedincov s rozličnými ovulačnými stavmi, ktoré zahŕňajú anovulačných jedincov, jedincov s porušenou, zníženou alebo nepravidelnou ovuláciou a jedincov s normálnou ovuláciou. Medzi výhodné činidlá stimulujúce folikuly patria gonadotropíny, ako je napríklad folikuly stimulujúci hormón (FSH), luteinizačný hormón (LH), ľudské menopauzálné gonadotropíny (hMG) a ľudský

choriogonadotropín (hCG). Obchodné názvy gonadotropínov, ktoré sú dostupné na použitie ako činidlá stimulujúce folikuly, zahŕňajú napríklad Perganol, Metrodin, Humegon, Fertinorm, Gonal F a Primogonyl-1000 atď. Medzi činidlami stimulujúcimi folikuly, ako sa tu používa, patria tiež činidlá blokujúce estrogény, ako je napríklad clomifen-citrát (komerčne dostupný ako Clomid a Serophene). Medzi gonadotropíny, ktoré sa dajú použiť v rámci predkladaného vynálezu, patria hormóny, ktoré sa izolujú z prirodzene sa vyskytujúcich zdrojov, a hormóny, ktoré sa pripravujú synteticky, vrátane hormónov pripravovaných rekombinantnými DNA technikami. Mutantné gonadotropíny s účinkom ako činidlá stimulujúce folikuly taktiež tvoria súčasť predkladaného vynálezu.

Ovariálnu hyperstimuláciu možno uskutočňovať pomocou viacerých typov činidiel stimulujúcich folikuly. Napríklad možno použiť činidlo blokujúce estrogény, ako je clomifen, v kombinácii s gonadotropínom. Ovariálnu hyperstimuláciu možno použiť na liečenie rozličných typov neplodnosti, zahŕňajúcich, avšak bez obmedzenia, idiopatickú neplodnosť, anovulačnú neplodnosť, neplodnosť spojenú s endometriózou, neplodnosť spôsobenú vajcovodmi a neplodnosť spôsobenú mužským faktorom.

Ovariálnu hyperstimuláciu možno taktiež uskutočňovať v spojení s antagonistom hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH), aby sa prerušila endogénnej produkcie hormónu u jedinca. Medzi GnRH, ktoré sa dajú použiť v rámci predkladaného vynálezu, patria napríklad Synarel alebo Lupron.

Výhodne sa predkladaný vynález použije v súvislosti s ľudskými jedincami ženského pohlavia. Spôsoby podľa predkladaného vynálezu sa dajú použiť tiež u ďalších cicavčích jedincov samičieho pohlavia, zahŕňajúcich, avšak bez obmedzenia, domáce zvieratá, hospodárske zvieratá a zvieratá zo zoologických záhrad, najmä kravy, prasatá, kone a ovce. Pokiaľ sa použijú pri fertilizačnej terapii iných ako ľudských cicavcov, môže podávanie antigestagénov pomôcť dosiahnuť vyššiu úspešnosť, napríklad pri

in vitro fertilizácii a embryo-transfere uskutočňovaných z ekonomických alebo chovných dôvodov.

Iné ako ľudské cicavce, ktoré sa získajú spôsobmi tu opísanými, tvoria tiež súčasť predkladaného vynálezu. Medzi tieto iné ako ľudské cicavce patria napríklad cicavce, ktoré boli geneticky modifikované, čo zahŕňa napríklad cicavce, ktoré boli geneticky modifikované s použitím rekombinantných DNA techník.

Predkladaný vynález sa v jednom aspekte týka spôsobu inhibície výskytu pokročilej endometriálnej maturácie u ľudského jedinca ženského pohlavia podstupujúceho fertilizačnú terapiu zahŕňajúcu podávanie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora tomuto jedincovi ženského pohlavia v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

V inom aspekte sa predkladaný vynález týka spôsobu dosiahnutia gravidity u ľudského jedinca ženského pohlavia, zahŕňajúceho stimuláciu ovárií jedinca podávaním činidla stimulujúceho folikuly tomuto jedincovi, pričom činidlo zahŕňa folikuloestimulačný hormón; vybratím vajíčok z ovária stimulovaného jedinca; podávaním aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora jedincovi v postovulačnej fáze endometriálneho cyklu; fertilizáciu aspoň jedného vajíčka *in vitro* na získanie embrya; implantáciu embrya do maternice alebo vajcovodov cicavca.

V ďalšom aspekte sa predkladaný vynález týka spôsobu inhibície výskytu pokročilej endometriálnej maturácie u iného ako ľudského cicavca samičieho pohlavia podstupujúceho fertilizačnú terapiu na dosiahnutie gravidity, zahŕňajúceho podávanie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora cicavcovi v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

V ďalšom aspekte sa predkladaný vynález týka spôsobu

dosiahnutia gravidity u iného ako ľudského cicavca, zahŕňajúceho stimuláciu ovárií tohoto cicavca podávaním činidla stimulujúceho folikuly tomuto cicavcovi, pričom činidlo zahŕňa folikulostimulačný hormón; vybratie vajíčok z ovária stimulovaného cicavca; podávanie aspoň jedného 17 α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora cicavcovi v postovulačnej fáze endometriálneho cyklu; fertilizáciu aspoň jedného vajíčka *in vitro* na získanie embrya; implantáciu embrya do maternice alebo vajcovodov cicavca.

V ďalšom aspekte sa predkladaný vynález týka spôsobu dosiahnutia gravidity u cicavca samičieho pohlavia zahŕňajúceho

- (a) podávanie gonadotropínov cicavcovi na ovariálnu hyperstimuláciu;
- (b) vybratie vajíčok z ovária stimulovaného zvieraťa;
- (c) podávanie aspoň jedného 17 α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora;
- (d) fertilizáciu aspoň jedného z vybraných vajíčok *in vitro* na získanie embrya;
- (e) zavedenie embrya do reprodukčného systému cicavca.

Gonadotropín podávaný cicavcovi na dosiahnutie ovariálnej hyperstimulácie výhodne zahŕňa folikulostimulačný hormón (FSH). Ešte výhodnejšie sa ovariálna stimulácia dosiahne použitím prvého gonadotropínu zahŕňajúceho FSH a následným použitím druhého gonadotropínu zahŕňajúceho choriogonadotropín, najmä ľudský choriogonadotropín (hCG). Embryo sa výhodne zavádza do reprodukčného systému cicavca zavedením do maternice cez cervix. Je tiež výhodné cicavcovi samičieho pohlavia podávať pred a v priebehu podávania gonadotropínu agonistu alebo antagonistu hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH).

Medzi zlúčeniny použiteľné v rámci predkladaného vynálezu ako antigestagény patria všetky 17 α -fluóralkylované antagonisy progesterónového receptora, ktoré vykazujú silnú afinitu voči gestagénovému receptoru (progesterónovému receptoru) a vykazujú

minimálnu vlastnú gestagénovú aktivitu. 17 α -fluóralkylované steroidné zlúčeniny, ktoré sa dajú použiť v rámci predkladaného vynálezu, sa napríklad opísali v US patentovej prihláške č. 09/020,947, WO 98/34947, Wang a Ruan, 1994, *Journal of Fluorine Chemistry* 69: 1 až 3, ktorej dokumenty sa tu všetky zahrnuli zmienkou v celom svojom rozsahu. Medzi antigestagény použiteľné v rámci predkladaného vynálezu patria, avšak bez obmedzenia, napríklad 17 α -fluóralkylsteroidy všeobecného vzorca I (v prvom rade z citovaných dokumentov):



v ktorom

R¹ znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R² znamená skupinu C_nF_mH_o, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

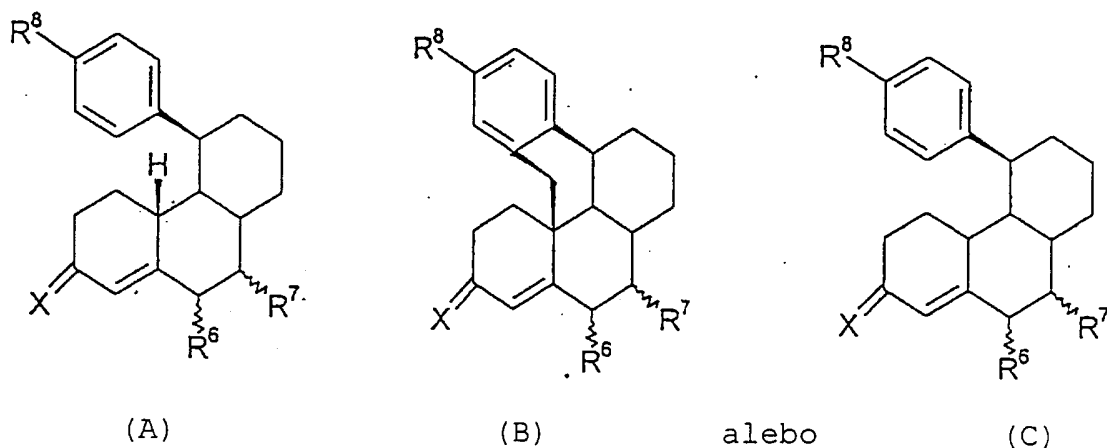
m > 1 a

m+o = 2n+1,

R³ znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxyskupinu,

R⁴ a R⁵ znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy alebo atóm halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$, rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka, rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami.

Vlnovky znamenajú, že príslušný substituent môže byť v α - alebo β -polohe.

Medzi vhodné alkylové skupiny patria, v rámci tohoto vzorca, metylová, etylová alebo n- alebo izopropylová a n-, izo- alebo terc-butylová skupina.

Iné alkylové skupiny obsahujúce 1 až 10 atómov uhlíka, Y, R^9 , R^{9a} , R^{9b} , zahŕňajú ďalej vyššie homológy, ako je pentylová, neo-pentylová a hexylová až decylová skupina.

Rozumie sa však, že alkylové skupiny obsahujúce 1 až 10 atómov uhlíka zahŕňajú tiež karbocyklické alebo alkylcykloalkylové skupiny s až 10 atómami uhlíka, napríklad cyklopropylovú, cyklopentylovú, cykloheptylovú, metylcyklopropylovú, metylcyklopentylovú alebo metylcyklohexylovú skupinu. Výhodná je vo všetkých vyššie uvedených prípadoch metylová alebo etylová skupina.

Alkoxyskupiny obsahujúce 1 až 10 atómov uhlíka sú zvyšky, ktoré sú predĺžené jedným atómom kyslíka a sú odvodené od alkylových skupín už spomenutých, napr. metoxy-, etoxy-, n- alebo izopropoxy-, n-, izo- alebo terc-butoxyskupina, atď.

Alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka sa definuje ako acylový zvyšok lineárnej alebo rozvetvenej alkán-karboxylovej kyseliny obsahujúcej 1 až 10 atómov uhlíka, napríklad, formylová, acetylová, propionylová, butyrylová alebo izo-

butyrylová skupina, atď.

Alkanoyloxyskupiny obsahujúce 1 až 10 atómov uhlíka sú zvyšky uvedených alkanoylových skupín predĺžené jedným atómom kyslíka, napr. acetoxy-, propionyloxy- a butyryloxyskupina, atď.

Pokiaľ sa ako substituent uvádza atóm halogénu, môže ním byť atóm fluóru, chlóru alebo brómu. Výhodný je atóm fluóru.

U substituenta R^2 sú výhodné perfluórované bočné reťazce dĺžky $n = 2$ až 4 a z naposledy menovaných je výhodná najmä pentafluóretylová skupina.

R^3 znamená v prvom rade voľnú hydroxyskupinu.

V prípade éterifikovanej alebo esterifikovanej hydroxyskupiny ako 17β -substituenta, je táto skupina výhodne éterifikovaná alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka alebo esterifikovaná alkanoylovou skupinou obsahujúcou 1 až 10 atómov uhlíka. Táto alkylová alebo alkanoylová skupina má rovnaké významy, ako už boli predtým uvedené. Éterifikácia alebo esterifikácia hydroxyskupiny sa uskutočňuje spôsobmi, ktoré sú odborníkovi v odbore dobre známe.

R^4 a R^5 výhodne každý znamená atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu.

Pokiaľ R^8 znamená skupinu Y, je touto skupinou výhodne alkanoylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka alebo (1-hydroxy)alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka; z týchto skupín je najmä vhodná acetylová a propionylová skupina.

Výhodnými karbocyklickými alebo heterocyklickými arylovými zvyškami sú fenylová, 1- alebo 2-naftalenylová, 2- alebo 3-furanylová, 2- alebo 3-benzofuranylová, 2- alebo 3-tienylová, 2-, 3- alebo 4-pyridinylová skupina. Substituovanými arylovými zvyškami R^8 je v prvom rade 4-kyanofenylová a 4-halogénfenylová, najmä 4-fluórfenylová skupina.

Zo všetkých zvyškov, ktoré sa uvádzajú ako vhodné pre R^8 , R^8 vo význame Y a Y, je najmä výhodná acetylová skupina.

Zlúčeniny uvedené ďalej sú podľa vynálezu obzvlášť výhodné:

11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluór-etyl)estr-4-én-3-ón;

4'-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-estr-4-én-11 β -yl][1,1'-bifenyl]-4-karbonitril;

11 β -(4'-fluór[1,1'-bifenyl]-4-yl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estr-4-én-3-ón;

17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)fenyl]estr-4-én-3-ón;

11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluór-etyl)estra-4,15-dién-3-ón;

4'-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-estra-4,15-dién-11 β -yl][1,1'-bifenyl]-4-karbonitril;

11 β -(4'-fluór[1,1'-bifenyl]-4-yl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,15-dién-3-ón;

17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)fenyl]estra-4,15-dién-3-ón;

11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluór-etyl)estra-4,9-dién-3-ón;

4'-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-estra-4,9-dién-11 β -yl][1,1'-bifenyl]-4-karbonitril;

11 β -(4'-fluór[1,1'-bifenyl]-4-yl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9-dién-3-ón;

17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)fenyl]estra-4,9-dién-3-ón;

11 β -(4-acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluór-etyl)estra-4,9,15-trién-3-ón;

4'-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-estra-4,9,15-trién-11 β -yl][1,1'-bifenyl]-4-karbonitril;

11 β -(4'-fluór[1,1'-bifenyl]-4-yl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9,15-trién-3-ón;

17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-11 β -[4-(3-pyridinyl)fenyl]estra-4,9,15-trién-3-ón;

6'-acetyl-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-3-ón;

4-[9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-penta-

fluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-6'-yl]benzo-nitril;

9,11 α -dihydro-6'-(4-fluórfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-3-ón;

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-3-ón;

6'-acetyl-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dién-3-ón;

4-[9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dién-6'-yl]-benzonitril;

9,11 α -dihydro-6'-(4-fluórfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dién-3-ón;

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-6'-(3-pyridinyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estra-4,15-dién-3-ón;

17 β -hydroxy-11 β -(4-hydroxyfenyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9-dién-3-ón;

17 β -hydroxy-11 β -(4-hydroxyfenyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estr-4-én-3-ón;

9,11 α -dihydro-6',17 β -dihydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-3-ón;

11 β -[4-(acetyloxy)fenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9-dién-3-ón;

11 β -[4-(acetyloxy)fenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estr-4-én-3-ón;

6'-acetyloxy-9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-3-ón;

17 β -hydroxy-11 β -[4-(hydroxymetyl)fenyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9-dién-3-ón;

17 β -hydroxy-11 β -[4-(hydroxymetyl)fenyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estr-4-én-3-ón;

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-6'-hydroxymetyl-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-3-ón;

4-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9-dién-11 β -yl]benzaldehyd;

4-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estr-

-4-én-11 β -yl]benzaldehyd;

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluór-etyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-6'-al;

metylester kyseliny 4-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9-dién-11 β -yl]benzoovej

metylester kyseliny 4-[17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estr-4-én-11 β -yl]benzoovej

metylester kyseliny 9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-3-oxo-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-6'-karboxylovej;

17 β -hydroxy-11 β -[4-(1-hydroxyetyl)fenyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9-dién-3-ón;

17 β -hydroxy-11 β -[4-(1-hydroxyetyl)fenyl]-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estr-4-én-3-ón;

9,11 α -dihydro-17 β -hydroxy-6'-(1-hydroxyetyl)-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]estr-4-én-3-ón.

Výhodný je 11 β -(4-acetylfenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluóretyl)estra-4,9-dién-3-ón ($\equiv$ zlúčenina A).

Antigestagény sa môžu aplikovať napríklad lokálne, topicky, enterálne alebo parenterálne.

Na výhodné orálne podávanie sú obzvlášť vhodné tablety, dražé, kapsuly, pilulky, suspenzie alebo roztoky, ktoré sa dajú pripraviť obvyklým spôsobom použitím prísad a nosičov používaných vo farmácii. Na lokálne a topické použitie možno napríklad použiť vaginálne pesary alebo perkutánne systémy, ako sú kožné náplasti. Na parenterálne použitie sú obzvlášť vhodné roztoky, výhodne olejové a vodné roztoky, a rovnako tak suspenzie a emulzie. Výhodnými jednotkovými dávkami sú ampule.

Výhodne sa 17 α -fluóralkylovaný antagonista progesterónového receptora podáva v priebehu obdobia predstavujúceho 1 až 6 dní, výhodne 1 až 4 dni, a výhodnejšie v dňoch 1 až 3 po ovulácii alebo/a vybratí oocytov. Typicky sa antigestagén podáva počas 1 až 6 dní, výhodne 1 až 4 dni, a výhodnejšie 1 až 3 dni po indukcii ovulácie, napr. choriogonadotropínom.

Prekvapivo sa zistilo, že pri spôsoboch opísaných v rámci prekladaného vynálezu sú účinné nízke dávky 17 α -fluóralkylovaných antagonistov progesterónových receptorov. 17 α -fluóralkylované antagonisty progesterónových receptorov sa výhodne podávajú ľudskému jedincovi ženského pohlavia v dennej dávke 10 mg na jedinca, výhodne 0,1 až 2 mg na jedinca, výhodnejšie 0,1 až 1 mg na jedinca, a najvýhodnejšie 0,1 až 0,7 mg na jedinca. U cicavcov všeobecne predstavuje denná dávka obvykle 0,01 až 1 mg/kg, výhodne 0,01 až 0,3 mg/kg, a výhodnejšie 0,01 až 0,1 mg/kg. Dennú dávku antigestagénu možno podávať v podobe jednej dávky alebo v podobe dávok rozdelených v priebehu dňa.

Výhodne sa antigestagén podáva v jednom dni ľudskému jedincovi v množstve 0,1 až 2 mg/jedinec, výhodnejšie 0,1 až 1 mg/jedinec, a najvýhodnejšie 0,1 až 0,7 mg/jedinec alebo cicavcovi v množstve 0,01 až 1 mg/kg, výhodne 0,01 až 0,3 mg/kg a výhodnejšie 0,01 až 0,1 mg/kg. Napríklad v deň 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 po ovulácii, vybratie oocytov alebo podanie choriogonadotropínu, výhodne deň 1 až 3, a výhodnejšie deň 2.

Pre ľubovoľného 17 α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora možno najvýhodnejšiu dávku stanoviť napríklad zhodnotením schopnosti vyvolať predčasnú menštruáciu v pokročilej luteálnej fáze ľudského cyklu, ako je opísané napr. v Herrmann, W., a kol., 1982, *Comptes Rendus* 294:933. Použitie antigestagénov na oddialenie endometriálnej menštruácie sa už skôr opísalo, napríklad v US patente č. 4,764,513, EP 0219447B1, Hegele-Hartung a kol., 1992, *Endocrinology* 131: 2446 až 2460, ktorej dokumenty sa tu týmto zahŕňajú zmienkou v celom svojom rozsahu.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu sa môžu použiť v zmesi s bežnými pomocnými látkami, t.j. farmaceuticky prijateľnými organickými alebo anorganickými nosnými látkami vhodnými napríklad na parenterálne, enterálne (napr. orálne) alebo topické použitie, ktoré nepriaznivo nereagujú s účinnými zlúčeninami. Medzi vhodné

farmaceuticky prijateľné nosiče patria, neobmedzujú sa však na ne, voda, roztoky solí, alkoholy, arabská guma, rastlinné oleje, benzylalkoholy, polyetylénglykoly, želatína, sacharidy, ako je laktóza, amyláza alebo škrob, stearát horečnatý, mastenec, kyselina kremičitá, viskózný parafín, vonné oleje, monoacylglyceroly a diacylglyceroly mastných kyselín, pentaerytritolové estery mastných kyselín, hydroxymetylcelulóza, polyvinylpyrolidón, atď. Farmaceutické prípravky sa dajú sterilizovať a, pokiaľ sa to vyžaduje, zmiešať s pomocnými látkami, napr. klznými látkami, konzervačnými činidlami, stabilizátormi, zvlhčovadlami, emulgátormi, soľami na ovplyvnenie osmotického tlaku a pod., ktoré nepriaznivo nereagujú s účinnými zlúčeninami. Dajú sa taktiež, ak sa to vyžaduje, kombinovať s ďalšími účinnými činidlami, napr. vitamínmi.

Kompozície s ustáleným alebo priamym uvoľňovaním, napr. lipozómy alebo kompozície, v ktorých je účinná látka chránená rôzne degradovateľnými povlakmi, sa dajú pripraviť napr. mikroenkapsuláciou, mnohonásobným potahovaním, atď. Taktiež sa dá zlúčenina vysušiť mrazom a použiť získané lyofilizáty napríklad na prípravu injekčných produktov.

Pri topickej aplikácii sa používajú nesprejovateľné formy, viskózne až polopevné alebo pevné formy obsahujúce nosič, ktorý sa hodí na topickú aplikáciu a výhodne vykazujúce dynamickú viskozitu vyššiu ako voda. Medzi vhodné prípravky patria, vynález sa však na ne neobmedzuje, roztoky, suspenzie, emulzie, krémy, masti, prášky, mazivá, aerosóly, atď., ktoré sú, pokiaľ sa to vyžaduje, sterilizované alebo zmiešané s pomocnými látkami, napr. konzervačnými činidlami, stabilizátormi, zvlhčovadlami, puframi alebo soľami na ovplyvnenie osmotického tlaku, atď. Na topické použitie sú vhodné tiež sprejovateľné aerosólové prípravky, v ktorých je účinná látka, výhodne v kombinácii s pevným alebo kvapalným inertným nosným materiálom, zabalená v tlakovej fľaši alebo v zmesi s natlakovaným prchavým, normálne plynným hnacím plynom, napr. freónom.

Je nutné si uvedomiť, že sa aktuálne výhodné množstvá účinnej zlúčeniny budú v konkrétnych prípadoch líšiť v závislosti od konkrétnej použitej zlúčeniny, konkrétnej pripravenej kompozície, spôsobu podania a konkrétneho stavu a liečeného organizmu. Dávky pre daného hostiteľa sa dajú stanoviť pomocou bežných úvah, napr. bežným porovnaním rôznych účinností predmetných zlúčenín známeho činidla, napr. pomocou vhodného, bežného farmakologického protokolu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 ukazuje schematické zobrazenie experimentu opísaného v príklade 1. Deň podania ľudského choriogonadotropínu (hCG) sa označil ako d 0 pseudotehotenstva (d0). Ako ukazuje diagram, k ovariálnej stimulácii zvierat došlo v -d3, -d2 a -d1 vyvolania pseudotehotenstva a antagonist progesterónového receptora sa podal v d2 pseudotehotenstva.

Predpokladá sa, že odborník v odbore môže predkladaný vynález použiť v jeho plnom rozsahu na základe predchádzajúceho opisu, bez ďalšieho vysvetľovania. Nasledujúce konkrétne výhodné uskutočnenia majú slúžiť na ilustráciu, a nemajú teda v žiadnom ohľade obmedzovať predkladaný vynález.

V predchádzajúcom a v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia vynálezu sú všetky uvedené teploty nekorigované v stupňoch Celzia; a, pokiaľ sa neuvádza inak, sú všetky diely a percentá hmotnostné.

Všetky prihlášky, patenty a publikácie spomínané pred týmto alebo ďalej sa tu týmto zahŕňajú v celom svojom rozsahu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zlepšenie vnímavosti endometria pomocou nízkych dávok 17 α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na králičom modeli so superovuláciou

Účinky 17 α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na endometriálnu aktivitu sa hodnotili na modeli pseudotehotného králika so superovuláciou. Dokázalo sa, že pseudotehotenstvo králika je modelovým systémom pre ľudskú luteálnu fázu (Beier a Kuhnel, 1973, *Hormone Res.* 4: 1 až 27; Fischer a kol., 1985, *Fertilitat* 1: 101 až 109). U tohoto druhu vyvoláva ovariálna stimulácia progresiu sekrečnej transformácie ((Delbos-Winter a kol., 1987, *Fertilitat* 3: 87 až 93), a rovnako tak zvýšenie tvorby žliaz.

Na analýzu sa použilo celkom 25 pohlavne zreých nuliparných novozélandských bielych králikov s telesnou hmotnosťou 3,1 až 4,0 kg. Zvieratá sa rozdelili do dvoch kontrolných skupín (skupiny 1 a 2) a troch liečebných skupín (skupiny 3 až 5), s piatimi zvieratami v každej skupine.

Kontrolnej skupine 1 sa intravenózne podalo 75 medzinárodných jednotiek (IU) ľudského choriogonadotropínu (hCG) na vyvolanie pseudotehotenstva. Deň hCG-injekcie sa označil ako deň 0 pseudotehotenstva (d0 p.hCG).

Kontrolná skupina 2 a liečebné podskupiny 3, 4 a 5 boli gonadotropínovo stimulované 5 medzinárodnými jednotkami IU ľudského menopauzálného gonadotropínu (HMG) Pergonal® (Serono Pharma, Unterschleißheim, Nemecko) počas 3 dní, pomocou subkutánnej injekcie, na vyvolanie mnohonásobného folikulárneho rastu. Pseudotehotenstvo sa vyvolalo podaním ľudského choriogo-

nadotropínu (hCG), ako sa opísalo vyššie pre kontrolnú skupinu 1.

U liečebných skupín 3, 4 a 5 sa uskutočnila jedna perorálna aplikácia 17 α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora (zlúčenina A), a to dva dni po vyvolaní pseudotehotenstva podaním ľudského choriogonadotropínu (d2 p.hCG) Detailný liečebný režim ukazuje obr. 1.

Zvieratá vo všetkých liečebných skupinách sa usmrtili v deň 5 po vyvolaní pseudotehotenstva (d5 p.hCG) a vybrali sa im maternice. Stanovili sa vlhké hmotnosti materníc (v mg/100 g telesnej hmotnosti) a časť maternice sa prudko zmrazila (snap freezing) v tekutom dusíku na stanovenie expresie uteroglobínu pomocou *in situ* hybridizácie. Je známe, že uteroglobínová expresia je vysoko senzitívnym parametrom na stanovenie endometriálnej vnímavosti (Beier, H. M., 1968, *Biochem Biophys. Acta.* 160: 289 až 291; Beier, H. M., 1982, v: Beier, H. M. a Karlson, P. (ed.), *Proteins and Steroids in Early Pregnancy*), a je markerom sekrečnej aktivity (Beier, 1976, *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 25: 53 až 69) a diferenciácie endometriálneho epitelu (Krusche & Beier, 1994, *Ann. Anat.* 176: 23 až 31). *In situ* hybridizácia na stanovenie uteroglobínovej expresie sa uskutočnila spôsobom opísaným v Krusche & Beier. Iná vzorka maternice sa odobrala a spracovala na parafínové histologické vyšetrenie na stanovenie stavu endometriálnej transformácie pomocou McPhailovho indexu (McPhail Mk, 1934, *J. Phys.* 83: 145 až 156). McPhailov index odráža rôzne stupne progestogénnej (transformačnej) aktivity králičieho endometria:

1. bez transformácie
2. nízka transformácia
3. zreteľná transformácia
4. vysoká transformácia

Výsledky ukazuje tabuľka 1.

Tabuľka 1

Účinok samostatného pôsobenia 17 α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na hmotnosť maternice, endometriálnu transformáciu a uteroglobínovú mRNA expresiu päť dní po vyvolaní pseudotehotenstva (d5 p.hCG) u pseudotehotného kráľika so superovuláciou.

Skup.	Liečebný režim			Meranie v d5 p.hCG		
	-d3, -d2, -d1 p.hCG	d0 p.hCG	d2 p.hCG			
	5 IU HMG	75 IU HCG	Antagonista progesteró- nového receptora [mg/kg]	Vlhká hmotnosť maternice [mg/kg] [x $\pm$ SD]	McPhail [x $\pm$ SD]	Uteroglobín ISH [expresia v luminálnych epitelových bunkách]
1	-	+	-	324 $\pm$ 99	3,2 $\pm$ 0,2	veľmi vysoká expresia
2	+	+	0	448 $\pm$ 80	3,9 $\pm$ 0,1	veľmi nízka expresia
3	+	+	0,1	305 $\pm$ 48	3,0 $\pm$ 0,1	veľmi vysoká expresia
4	+	+	1	227 $\pm$ 56	1,5 $\pm$ 0,3	veľmi nízka expresia
5	+	+	10	144 $\pm$ 30	1,1 $\pm$ 0,3	neprítomná

SD = smerodajná odchýlka

Ako ukazuje tabuľka, zvieratá vystavené ovariálnej hyperstimulácii, ktoré však neboli ošetrené antigestagénom (skupina 2), vykazovali pokročilú endometriálnu maturáciu, ako ukazuje takmer nedetekovaná uteroglobínová expresia v endometriálnych luminálnych epitelových bunkách, hmotnosť maternice a relatívne vysoké skóre McPhailovho indexu. Zvieratá, ktoré sa vystavili ovariálnej hyperstimulácii a ktoré boli ošetrené antigestagénom, t.j. skupiny 3 až 5, však vykazovali oneskorenie endometriálnej maturácie, ako ukazujú vlhké hmotnosti materníc a skóre McPhailovho indexu. U zvierat, ktoré sa ošetrili nízkou dávkou antagonistu

progesterónového receptora, t.j. 0,1 mg/kg (skupina 3), endometriálna maturácia približne zodpovedala maturácii kontrolných zvierat, ktoré sa nevystavovali ovariálnej hyperstimulácii (skupina 1). Na rozdiel od toho, vyššie dávky antagonistu progesterónového receptora, t.j. 1 mg/kg (skupina 4) a 10 mg/kg (skupina 5), zreteľne pôsobili proti progresii maturácie endometria spojenej s ovariálnou hyperstimuláciou a tiež oneskorovali maturáciu oproti pozorovaným zvieratám, ktoré sa nevystavili ovariálnej hyperstimulácii (skupina 1).

Predchádzajúci príklad sa dá opakovať s podobným úspechom nahradením všeobecne alebo konkrétne opísaných látok alebo/a operačných podmienok podľa tohto vynálezu za látky alebo/a podmienky použité v predchádzajúcom príklade.

Z predchádzajúcej opisnej časti môže odborník ľahko zistiť zásadné charakteristiky tohto vynálezu a bez toho, aby vybočil z jeho rámca, môže urobiť rozličné zmeny a modifikácie vynálezu na jeho prispôsobenie rozličným použitiam a podmienkam.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

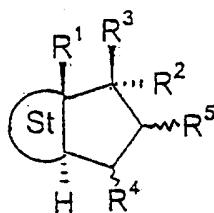
1. Použitie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na prípravu liečiva na inhibíciu výskytu pokročilej maturácie endometria u ľudského jedinca ženského pohlavia podstupujúceho liečenie zvyšujúce plodnosť, pričom liečivo je na podanie v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

2. Použitie podľa nároku 1, pričom denná dávka 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora predstavuje 0,1 až 2 mg na jedinca.

3. Použitie podľa nároku 2, pričom fertilizačná terapia zahŕňa podávanie činidla stimulujúceho folikuly zahŕňajúceho folikulo-stimulačný hormón jedincovi.

4. Použitie podľa nároku 2, pričom dávka 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora je v množstve 0,1 až 2 mg na jedinca v jeden deň v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

5. Použitie podľa nároku 2, kde 17α -fluóralkylovaným antagonistom progesterónového receptora je zlúčenina všeobecného vzorca I:



(I)

v ktorom

R^1 znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R^2 znamená skupinu $C_nF_mH_o$, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

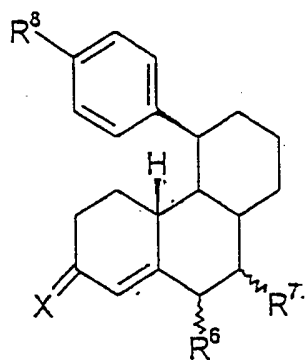
$m > 1$ a

$m+o = 2n+1$,

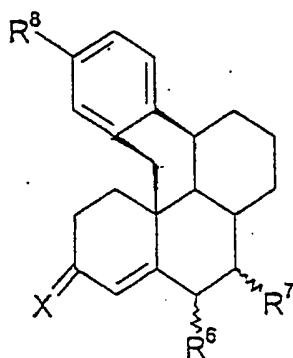
R^3 znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxy-skupinu,

R^4 a R^5 znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

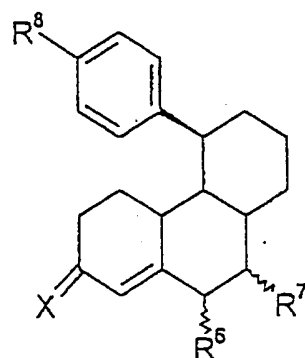
St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



(A)



(B)



(C)

alebo

kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy alebo atóm halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$ rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami.

6. Použitie podľa nároku 4, pričom 17α -fluóralkylovaný antagonist progesterónového receptora je na orálne podanie.

7. Použitie 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na prípravu liečiva na dosiahnutie gravidity u ľudského jedinca ženského pohlavia, pričom dosiahnutie gravidity zahŕňa stimuláciu ovárií jedinca podávaním činidla stimulujúceho folikuly jedincovi, pričom činidlo zahŕňa folikulostimulačný hormón;

vybratie vajíčok z ovária stimulovaného jedinca;

podávanie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora jedincovi v postovulačnej fáze endometriálneho cyklu;

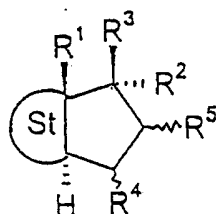
fertilizáciu aspoň jedného vajíčka *in vitro* na získanie embrya;

prenesenie embrya do maternice alebo vajcovodov cicavca.

8. Použitie podľa nároku 7, pričom denná dávka 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora predstavuje 0,1 až 10 mg na jedinca.

9. Použitie podľa nároku 8, pričom dávka 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora je v množstve 0,1 až 2 mg na jedinca v jeden deň v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

10. Použitie podľa nároku 8, kde 17α -fluóralkylovaným antagonistom progesterónového receptora je zlúčenina všeobecného vzorca I:



(I)

v ktorom

R^1 znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R^2 znamená skupinu $C_nF_mH_o$, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

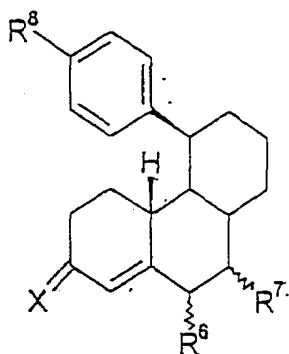
$m > 1$ a

$m+o = 2n+1$,

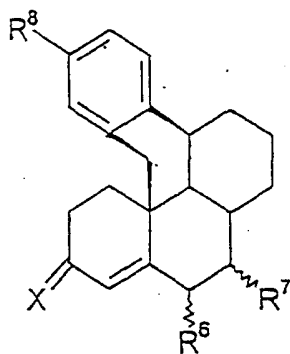
R^3 znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxy-skupinu,

R^4 a R^5 znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

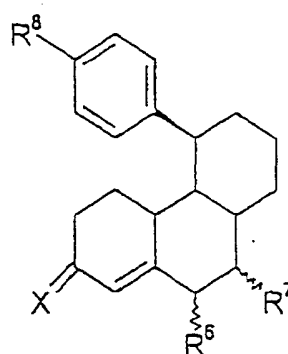
St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



(A)



(B)



(C)

alebo

kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy alebo atóm halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1

až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$ rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami.

11. Použitie podľa nároku 9, pričom 17α -fluóralkylovaný antagonist progesterónového receptora je na orálne podanie.

12. Použitie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na prípravu liečiva na inhibíciu výskytu pokročilej maturácie endometria u iného ako ľudského cicavca samičieho pohlavia podstupujúceho liečenie zvyšujúce plodnosť na dosiahnutie gravidity, pričom liečivo je na podanie v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

13. Použitie podľa nároku 12, pričom denná dávka 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora cicavcovi predstavuje 0,01 až 1 mg/kg.

14. Použitie podľa nároku 13, pričom fertilizačná terapia zahŕňa podávanie činidla stimulujúceho folikuly zahŕňajúceho folikulo-stimulačný hormón cicavcovi.

15. Použitie podľa nároku 13, pričom dávka 17α -fluóralkylovaného

antagonistu progesterónového receptora cicavcovi je v množstve 0,1 až 1 mg/kg v jeden deň v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

16. Použitie podľa nároku 13, kde 17α -fluóralkylovaným antagonistom progesterónového receptora je zlúčenina všeobecného vzorca I:



v ktorom

R^1 znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R^2 znamená skupinu $C_nF_mH_o$, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

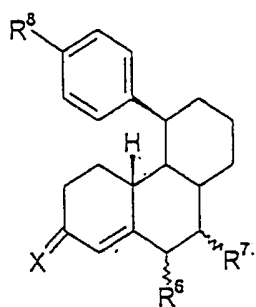
$m > 1$ a

$m+o = 2n+1$,

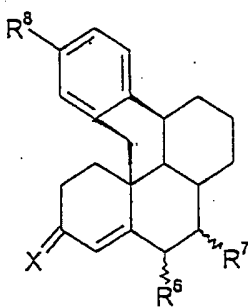
R^3 znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxyskupinu,

R^4 a R^5 znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

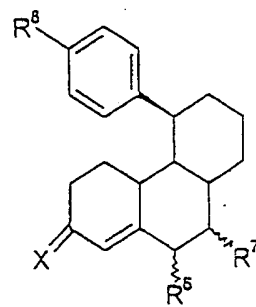
St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



(A)



(B)



alebo

(C)

kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhľikové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhľikové atómy alebo atóm halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhľikové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhľikové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$ rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami.

17. Použitie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na prípravu liečiva na dosiahnutie gravidity u iného ako ľudského cicavca, pričom dosiahnutie gravidity zahŕňa stimuláciu ovárií jedinca podávaním činidla stimulujúceho folikuly jedincovi, pričom činidlo zahŕňa folikulostimulačný hormón;

vybratie vajčiek z ovária stimulovaného jedinca;

podávanie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora jedincovi v postovulačnej fáze endometriálneho cyklu;

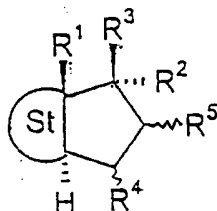
fertilizáciu aspoň jedného vajíčka *in vitro* na získanie embrya;

prenesenie embrya do maternice alebo vajcovodov cicavca.

18. Použitie podľa nároku 17, pričom denná dávka 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora cicavcovi predstavuje 0,01 až 1 mg/kg.

19. Použitie podľa nároku 18, pričom dávka 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora cicavcovi je v množstve 0,1 až 1 mg/kg v jeden deň v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

20. Použitie podľa nároku 18, kde 17α -fluóralkylovaným antagonistom progesterónového receptora je zlúčenina všeobecného vzorca I:



(I)

v ktorom

R^1 znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R^2 znamená skupinu $C_nF_mH_o$, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

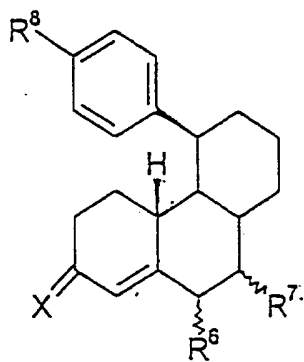
$m > 1$ a

$m+o = 2n+1$,

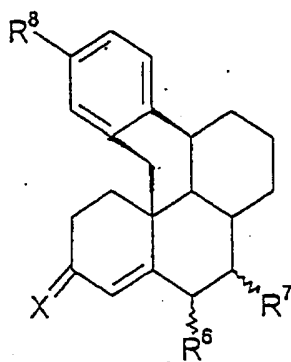
R^3 znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxy-skupinu,

R^4 a R^5 znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

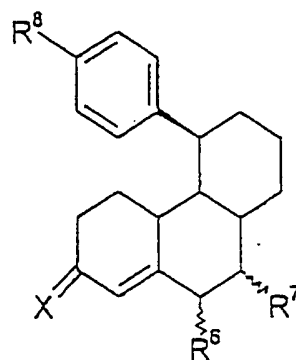
St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



(A)



(B)



(C)

alebo

kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy alebo atóm halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

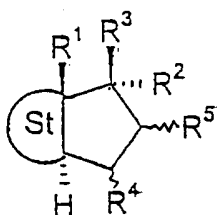
R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$ rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami.

21. Iný ako ľudský cicavec, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je výsledkom tehotenstva dosiahnutého použitím liečiva pripraveného podľa nároku 13.

22. Iný ako ľudský cicavec, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je výsledkom tehotenstva dosiahnutého použitím liečiva pripraveného podľa nároku 18.

23. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

R^1 znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R^2 znamená skupinu $C_nF_mH_o$, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

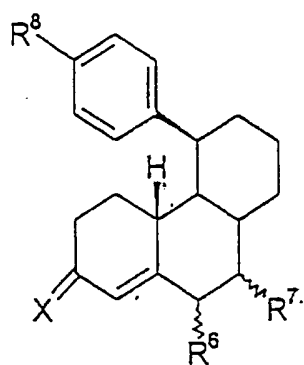
$m > 1$ a

$m+o = 2n+1$,

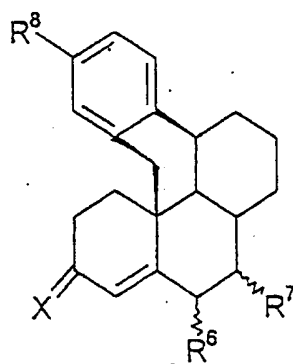
R^3 znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxyskupinu,

R^4 a R^5 znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

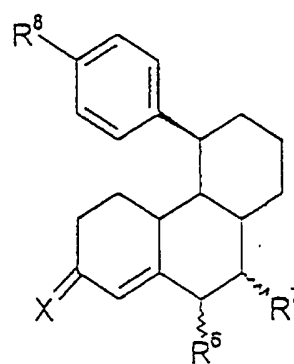
St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



(A)



(B)



(C)

alebo

kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy alebo atóm halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

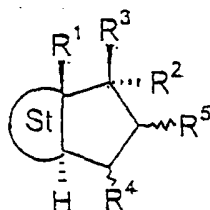
R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$ rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami,

na prípravu liečiva na inhibíciu výskytu pokročilej maturácie endometria u ľudského jedinca ženského pohlavia podstupujúceho liečenie zvyšujúce plodnosť.

24. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

R^1 znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R^2 znamená skupinu $C_nF_mH_o$, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

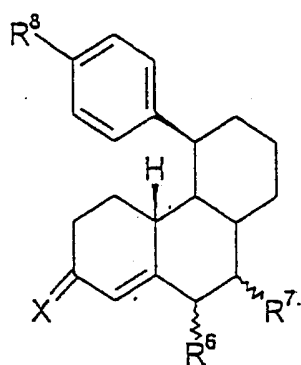
$m > 1$ a

$m+o = 2n+1$,

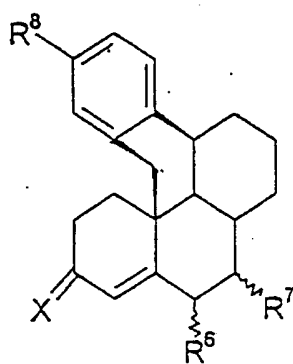
R^3 znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxyskupinu,

R^4 a R^5 znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

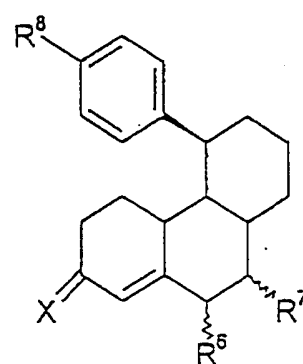
St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



(A)



(B)



(C)

alebo

kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy alebo atóm halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$ rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami

na dosiahnutie gravidity u ľudského jedinca ženského pohlavia, pričom dosiahnutie gravidity zahŕňa stimuláciu ovárií jedinca podávaním činidla stimulujúceho folikuly jedincovi, pričom činidlo zahŕňa folikulostimulačný hormón;

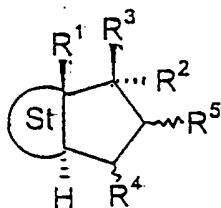
vybratie vajíčok z ovária stimulovaného jedinca;

podávanie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I jedincovi v postovulačnej fáze endometriálneho cyklu;

fertilizáciu aspoň jedného vajíčka *in vitro* na získanie embrya;

prenesenie embrya do maternice alebo vajcovodov cicavca.

25. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

R^1 znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R^2 znamená skupinu $C_nF_mH_o$, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

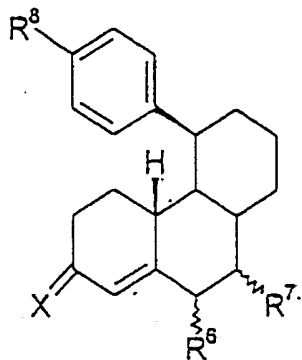
$m > 1$ a

$m+o = 2n+1$,

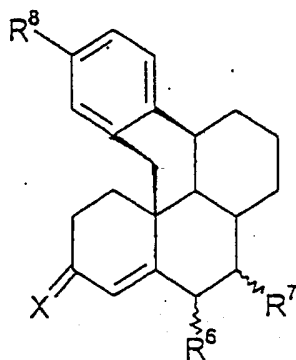
R^3 znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxyskupinu,

R^4 a R^5 znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

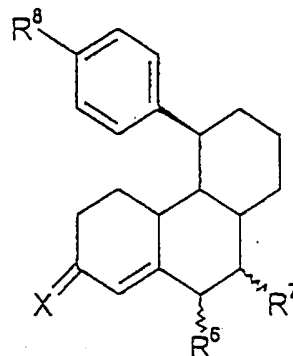
St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



(A)



(B)



(C)

alebo

kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy alebo atóm halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$ rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami,

na prípravu liečiva na inhibíciu výskytu pokročilej maturácie endometria u iného ako ľudského cicavca samičieho pohlavia podstupujúceho liečenie zvyšujúce plodnosť na dosiahnutie gravidity.

26. Použitie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^1 znamená metylovú alebo etylovú skupinu,

R^2 znamená skupinu $C_nF_mH_o$, kde

n znamená 1 až 6, výhodne 2, 3, 4, 5 alebo 6,

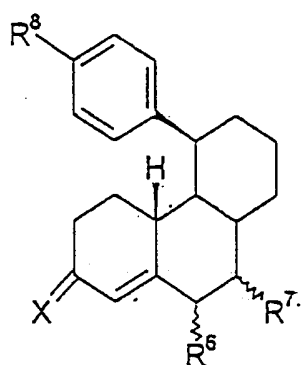
$m > 1$ a

$m+o = 2n+1$,

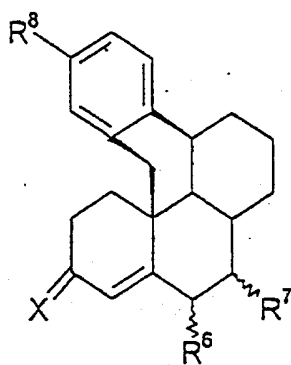
R^3 znamená voľnú, éterifikovanú alebo esterifikovanú hydroxyskupinu,

R^4 a R^5 znamenajú každý atóm vodíka alebo spoločne tvoria ďalšiu väzbu alebo metylénovú skupinu,

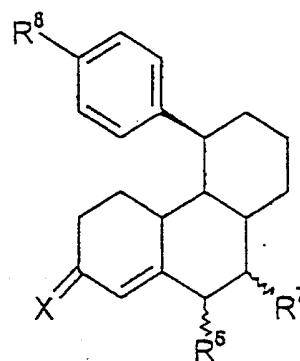
St je steroidný ABC-kruhový systém parciálneho vzorca A, B alebo C



(A)



(B)



(C)

alebo

kde

R^6 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy alebo atóm

halogénu,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s lineárnym reťazcom obsahujúcim 1 až 4 uhlíkové atómy alebo rozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 3 až 4 uhlíkové atómy, alebo

pokiaľ St znamená steroidný ABC-kruhový systém A alebo B, ďalej

R^6 a R^7 môžu spoločne tvoriť ďalšiu väzbu,

X znamená atóm kyslíka, hydroxyiminoskupinu ($=N-OH$) alebo dva atómy vodíka,

R^8 znamená Y alebo arylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná na niekoľkých miestach skupinou Y, ktorá má iný význam ako atóm vodíka,

Y znamená atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkanoyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, benzoyloxyskupinu, alkanoylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo benzoylovú skupinu,

R^{9a} a R^{9b} sú rovnaké alebo rozdielne a každý znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

R^9 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka,

a pre zvyšky $-NR^{9a}R^{9b}$ rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s kyselinami, a pre zvyšky $-CO_2R^9$ s R^9 znamenajúcim atóm vodíka rovnako aj ich fyziologicky prijateľné soli s bázami

na dosiahnutie gravidity u iného ako ľudského cicavca, pričom dosiahnutie gravidity zahŕňa stimuláciu ovárií cicavca podávaním činidla stimulujúceho folikuly cicavcovi, pričom činidlo zahŕňa folikulostimulačný hormón;

vybratie vajíčok z ovária stimulovaného cicavca;
podávanie aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I cicavcovi
v postovulačnej fáze endometriálneho cyklu;
fertilizáciu aspoň jedného vajíčka *in vitro* na získanie embrya;
prenesenie embrya do maternice alebo vajcovodov cicavca.

27. Použitie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na prípravu liečiva na inhibíciu výskytu pokročilej maturácie endometria u ľudského jedinca ženského pohlavia podstupujúceho liečenie zvyšujúce plodnosť, pričom liečivo je na podanie v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu.

28. Použitie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na prípravu liečiva na inhibíciu výskytu pokročilej maturácie endometria u ľudského jedinca ženského pohlavia podstupujúceho liečenie zvyšujúce plodnosť, pričom liečivo je na podanie v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu po uvedenom liečení zvyšujúcom plodnosť.

29. Použitie aspoň jedného 17α -fluóralkylovaného antagonistu progesterónového receptora na prípravu liečiva na inhibíciu výskytu pokročilej maturácie endometria u iného ako ľudského cicavca samičieho pohlavia podstupujúceho liečenie zvyšujúce plodnosť, pričom liečivo je na podanie v priebehu postovulačnej fázy endometriálneho cyklu po uvedenom liečení zvyšujúcom plodnosť.

Obr. 1 Všeobecný plán štúdie na králikoch so superovuláciou

