



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 766**

51 Int. Cl.:

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 265/02 (2006.01)

C07D 307/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03743862 .9**

86 Fecha de presentación : **10.03.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1482925**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54

Título: **5-{2-hidroxi-3'-1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-propionilamino}-ftalida y compuestos afines con actividad moduladora del receptor de progesterona, para uso en control de la fertilidad y terapia de reemplazamiento hormonal.**

30

Prioridad: **11.03.2002 EP 02005530**
11.03.2002 US 363044 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73

Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72

Inventor/es: **Schmees, Norbert;**
Lehmann, Manfred;
Fuhrmann, Ulrike;
Muhn, Hans-Peter;
Hegele-Hartung, Christa y
Klotzbücher, Michael

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 280 766 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

5- $\{2\text{-hidroxi-3'-1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}\}$ -propionilamino}-ftalida y compuestos afines con actividad moduladora del receptor de progesterona, para uso en control de la fertilidad y terapia de reemplazamiento hormonal.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a progestinas no esteroideas de la fórmula general (I) así como a usos de dichos compuestos para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en diferentes tejidos diana, concretamente a progestinas que tienen un perfil de actividad dissociado con relación a diferentes tejidos diana, preferiblemente un perfil dissociado útero/mama. La presente invención se refiere adicionalmente a usos de dichos compuestos así como a métodos para intensificar selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en el tejido uterino con respecto a los efectos mediados por el receptor de progesterona en tejido mamario. Debido al singular perfil dissociado de actividad y selectividad de las progestinas de acuerdo con la presente invención, la invención se refiere en particular al uso de dichos compuestos para control de la fertilidad, en particular para contracepción oral, terapia de reemplazamiento hormonal y el tratamiento de trastornos ginecológicos. Las progestinas de acuerdo con la presente invención son especialmente adecuadas para uso en anticonceptivos orales exentos de estrógenos.

Antecedentes de la invención

La progesterona es una hormona reproductora singular, y juega un papel decisivo para los tejidos de la reproducción femenina. Sus órganos diana principales son el útero, el ovario, la mama y el eje hipotálamo-hipófisis. Además del uso primario como control de la gestación para mujeres (v.g., contracepción oral (OC)), las progestinas, combinadas opcionalmente con estrógenos, se utilizan ampliamente en terapia de reemplazamiento hormonal (HRT). Las progestinas se utilizan también para tratar diversos trastornos ginecológicos, v.g., dismenorrea, endometriosis, y hemorragias uterinas disfuncionales causadas por deficiencia o desequilibrio hormonal. Debido a ciertos efectos de las progestinas, que pueden ser indeseables para algunas aplicaciones, o reactividades cruzadas con receptores distintos del receptor de progesterona, el desarrollo de nuevas generaciones de progestinas para mejorar su perfil de actividad ha representado un reto importante. Adicionalmente, la exploración de aplicaciones terapéuticas tales como oncología demanda progestinas con nuevos perfiles de actividad.

Recientemente, se han descrito progestinas no esteroideas con una afinidad muy fuerte para el receptor de progesterona, pero con actividad androgénica adicional, en el documento WO 98/54159. Estas progestinas no sólo son adecuadas para control de la fertilidad femenina (FC) y HRT (opcionalmente en combinación con estrógenos), sino que pueden utilizarse también para FC masculina, HRT masculina y para tratamiento de síndromes andrológicos.

El documento WO 00/32584 describe glucocorticoides no esteroideas específicos que exhiben una disociación clara entre actividad anti-inflamatoria y efectos metabólicos, siendo su potencial como progestágenos menos acusado aunque su afinidad para el receptor de progesterona es alta.

Finalmente, el documento DE 100 38 639.3 da a conocer glucocorticoides que exhiben una fuerte afinidad para el receptor de glucocorticoides y tienen por tanto actividad anti-inflamatoria así como actividad adicional antialérgica, inmunosupresora y anti-proliferativa para el tratamiento de enfermedades que incluyen artritis, alergias, etc.

Sin embargo, en particular en el área de FC y HRT femeninas existe una necesidad acusada de progestinas que tengan afinidad baja para otros receptores hormonales, pero que exhiban en su lugar una fuerte disociación entre tejidos u órganos diana de PR diferentes, tales como en la mama y en el tracto reproductor.

En particular, parece deseable la provisión de una progestina dissociada con un potencial antiproliferativo en tejido mamario y, al mismo tiempo, efectos beneficiosos en el endometrio, dado que existe cierto número de estudios epidemiológicos acerca de la relación entre la incidencia del cáncer de mama y el uso de anticonceptivos orales (COCs) o HRT combinados, especialmente con respecto a periodos de uso prolongados (véase v.g., K.E. Malone *et al.*, *Epidemiologic Reviews* 1993, 15, 80-97 y Stanford *et al.*, *Epidemiologic Reviews* 1993, 15, 98-107). Aunque los riesgos son contradictorios y controvertidos, existen pruebas de que muchos años de consumo en ciertas circunstancias podrían aumentar la actividad mitótica de las células epiteliales normales de la mama. Por esta razón, es deseable un perfil de actividad dissociado de las progestinas con relación a la provisión de efectos beneficiosos, v.g. antiproliferativos, en la mama, pero con los efectos progestágenos clásicos en el ovario y/o el útero.

Recientemente, se han proporcionado ensayos para el escrutinio de ligandos del receptor de progesterona que exhiban especificidad tisular, cf. documento WO 02/054064. Un enfoque de escrutinio para ligandos del receptor de progesterona (PR) con un perfil de actividad dissociado se basaba en el hecho de que el PR se expresa en dos isoformas diferentes (PR-A y PR-B) que parecen ser susceptibles de ser activadas independientemente una de otra por compuestos que tienen una selectividad para PR-A o PR-B.

Ambas isoformas de PR se expresan en todos los órganos diana de progesterona ensayados hasta ahora (v.g. mama, útero). Sin embargo, existe evidencia acusada de que PR-A y PR-B actúan de una manera específica de tejido para mediar las respuestas a la progesterona. Los ratones específicos de isoforma con un gen fuera de combate exhiben funciones diferentes de PR-A y PR-B en el mismo órgano diana. Sobre la base de estos estudios, parece ser que

PR-B es el receptor más sensible a la proliferación y diferenciación de la glándula mamaria, en tanto que la acción antiproliferativa de las progestinas en el epitelio del útero y en la ovulación está mediada más probablemente por PR-A (B. Mulac-Jericevic, Science 2000, 289, 1751-1754; Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, junio de 2000).

5 Así pues, la invención descrita en el documento WO 02/054064 se basaba en la nueva teoría de que los ligandos específicos de isoforma de actividad PR pueden permitir la modulación selectiva de tejido de la actividad de progestina en terapia hormonal y contracepción. Sin embargo, aun cuando el documento WO 02/054064 proporcionaba una herramienta para identificar potencialmente ligandos PR específicos de isoforma de PR y/o de tejido, la presente
10 invención proporciona progestinas específicas no esteroideas que exhiben selectividad pronunciada de isoforma de PR así como un sorprendente efecto disociado sobre diferentes órganos diana de PR, en particular un perfil de actividad disociado útero/mama.

Objetos de la invención

15 Como se ha expuesto anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevas progestinas para uso en FC, HRT, y el tratamiento de trastornos ginecológicos. Otro objeto es proporcionar nuevas progestinas que son adecuadas para uso en anticonceptivos orales exentos de estrógenos. En particular, se desea proporcionar nuevas progestinas que ejercen efectos beneficiosos sobre ciertos órganos diana de PR, tales como el útero, y que no aumentan
20 los efectos indeseables sobre otros órganos diana de PR, tales como proliferación/diferenciación del epitelio mamario. Así pues, se desea proporcionar nuevas progestinas que exhiben un perfil de actividad disociado con relación a diferentes tejidos u órganos diana, preferiblemente progestinas específicas de útero/mama.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para modular selectivamente los efectos mediados por la progesterona en un primer tejido seleccionado, preferiblemente tejido uterino, con respecto a un
25 segundo tejido seleccionado preferiblemente tejido mamario. Es particularmente deseable proporcionar un método para mejorar selectivamente los efectos antiproliferativos en el útero al tiempo que se previenen los efectos indeseables, tales como proliferación y diferenciación en el tejido mamario.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar progestinas selectivas de las isoformas PR (preferiblemente selectivas de PR-A frente a PR-B). Se desea también proporcionar métodos para modular selectivamente los efectos mediados por las isoformas PR, preferiblemente PR-A, así como para activar selectivamente la transcripción de
30 isoformas PR, preferiblemente PR-A.

Todos estos objetos se consiguen sorprendentemente por la provisión de progestinas de la fórmula general (I), los usos de dichas progestinas así como los métodos para modular los efectos mediados por la progesterona de acuerdo con la presente invención como se describe con mayor detalle más adelante.

Sumario de la invención

40 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I) como se identifica más adelante. El compuesto preferido de acuerdo con la presente invención es (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida.

45 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I), sea solo (por ejemplo en un anticonceptivo oral exento de estrógenos) o combinado opcionalmente con 17α -etinil-estradiol u otro estrógeno como componente adicional.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula general (I) para uso en terapia.

50 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) para uso en terapia.

55 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) o de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para modulación selectiva de los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido seleccionado, preferiblemente tejido uterino, con respecto a un segundo tejido seleccionado, preferiblemente tejido mamario, en particular para uso en control de la fertilidad, terapia de reemplazamiento hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos.

60 En un sexto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) como anticonceptivo, preferiblemente un anticonceptivo oral exento de estrógenos, tal como, por ejemplo, la "píldora de progesterona sola" (POP).

65 En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un método para modular selectivamente los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido seleccionado, preferiblemente tejido uterino, con respecto a un segundo tejido seleccionado, preferiblemente tejido mamario, en particular para uso en control de la fertilidad, terapia de reemplazamiento hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos, comprendiendo el método el paso de administrar a un individuo un componente de fórmula general (I).

Adicionalmente en un octavo aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) para la fabricación de un medicamento para activar selectivamente la transcripción de la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a la transcripción de la isoforma B del receptor de progesterona así como para aumentar selectivamente los efectos mediados por la isoforma A del receptor de progesterona con respecto a los efectos mediados por la isoforma B del receptor de progesterona.

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

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 demuestra las diferencias en la estimulación de la formación de las yemas terminal y alveolar efectuada por el compuesto ((+)-1) comparado con la progestina estándar promegestona (R5020) después de aplicación subcutánea en ratas hembra inmaduras ovariectomizadas (dosis equi-eficiente de ((+)-1) con respecto a 0, 3 mg/kg de R5020).

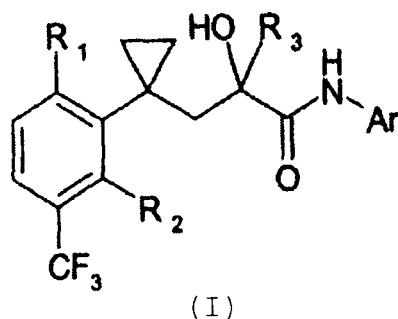
La Figura 2 muestra la estimulación de la proliferación del epitelio mamario de ratas hembra inmaduras ovariectomizadas efectuada por el compuesto ((+)-1) en comparación con la progestina estándar R5020 por medio de tinción con MIB-5.

La Figura 3 se refiere a la estimulación de la formación de las yemas terminal y alveolar por R5020 (la progestina estándar) y el compuesto ((+)-1) después de aplicación subcutánea en ratas hembra inmaduras ovariectomizadas (valor umbral).

La Figura 4 demuestra la actividad antiestrogénica del compuesto ((+)-1) sobre el crecimiento uterino en la rata (peso uterino húmedo y peso uterino seco; altura epitelial) comparada con el grupo de referencia tratado con estradiol.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos progestágenos no esteroideos de la fórmula general (I)

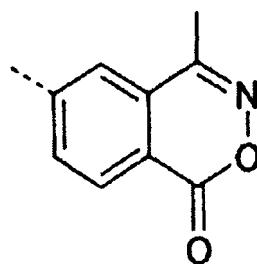


en donde

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro -H o -F,

R₃ es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es



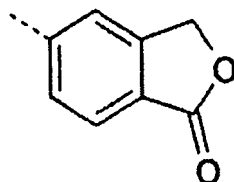
(a)

o

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro -H o -F,

5 R₃ es -CH₃, y Ar es

10



15

(b)

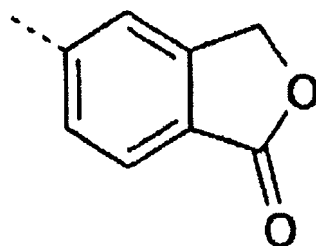
20

o

R₁ es -H y R₂ es -F, R₁ es -F y R₂ es -H, R₁ y R₂ son -F,

25 R₃ es -CF₃, y Ar es

30



35

(b)

40

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 Para los propósitos de la presente invención, un “derivado o análogo farmacéuticamente aceptable” del compuesto de la fórmula general (I) como se ha representado anteriormente es un compuesto cuya estructura se deriva de y/o es esencialmente similar a la estructura de fórmula general (I) como se ha indicado arriba y cuya actividad biológica (*in vitro* y/o *in vivo*) es también esencialmente similar a la alcanzada con un compuesto de fórmula general (I) en términos cualitativos y/o cuantitativos.

50

Dado que los compuestos de fórmula general (I) exhiben un centro estereogénico, existen en dos formas estereoisómeras diferentes (enantiómeras). Así, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden proporcionarse como racematos, es decir, mezclas de enantiómeros (identificados por ejemplo por (±)). Sin embargo, v.g. por medio de síntesis enantioselectiva o por aplicación de métodos estándar de separación como se describe, v.g. en el Ejemplo 1a) más adelante, los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse también como los enantiómeros separados (+) o (-), es decir dextrorrotatorio o levorrotatorio. Debe entenderse que por la descripción de los enantiómeros (+) o (-), se describen también las configuraciones absolutas inherentes de estos enantiómeros.

55

Los métodos estándar de separación están dentro del alcance de una persona experta. Por ejemplo, los racematos pueden separarse por cromatografía sobre un soporte ópticamente activo (v.g., CHIRALPAK AD™) en los isómeros puros. Adicionalmente, es también posible hacer reaccionar el grupo hidroxilo libre de los compuestos (racémicos) de fórmula (I) con un ácido ópticamente activo (v.g., ácido α-hidroxifenilacético, ácido canfosulfónico o ácido tartárico), dando como resultado ésteres diastereoisómeros, que pueden separarse por cristalización fraccionada o por cromatografía y saponificarse ulteriormente para formar los enantiómeros ópticamente puros.

60

Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) como se ha representado arriba en la forma del enantiómero (+).

65

ES 2 280 766 T3

Compuestos ilustrativos de fórmula general (I) son los siguientes:

5- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-trifluorometil-propionilamino}\}$ -ftalida racémica, (+) y (-) (((\pm)-1), ((+)-1) y ((-)-1)),

6- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-trifluorometil-propionilamino}\}$ -4-metil-2, 3-benzoxazin-1-ona racémica, (+) y (-) (((\pm)-2), ((+)-2) y ((-)-2)),

6- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}\}$ -4-metil-2, 3-benzoxazin-1-ona racémica, (+) y (-) (((\pm)-3), ((+)-3) y ((-)-3)),

5- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-trifluorometil-propionilamino}\}$ -ftalida racémica, (+) y (-) (((\pm)-4), ((+)-4) y ((-)-4)),

6- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-trifluorometil-propionilamino-4-metil-2, 3-benzoxazin-1-ona}\}$ racémica, (+) y (-) (((\pm)-5), ((+)-5) y ((-)-5)), y

6- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-metil-propionilamino}\}$ -4-metil-2, 3-benzoxazin-1-ona racémica, (+) y (-) (((\pm)-6), ((+)-6) y ((-)-6)).

Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención son los siguientes:

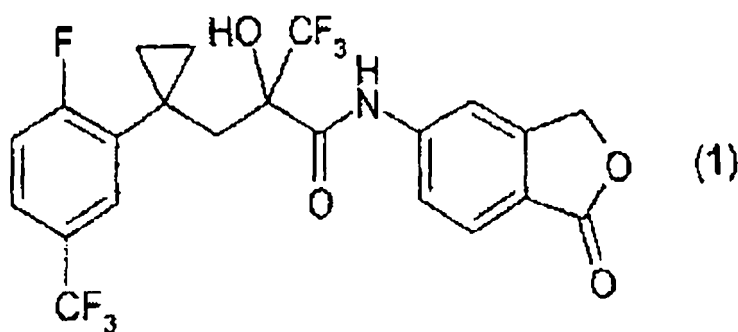
((\pm)-1), ((+)-1), ((-)-1),

((\pm)-2), ((+)-2), ((-)-2),

((\pm)-3), ((+)-3), ((-)-3),

((\pm)-4), ((+)-4) y ((-)-4).

El compuesto más preferido de la presente invención es 5- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-trifluorometil-propionilamino}\}$ -ftalida, designado en lo sucesivo como compuesto (1):



Como se ha mencionado arriba, el enantiómero (+) de 5- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-trifluorometil-propionilamino}\}$ -ftalida es particularmente preferido y se designa ((+)-1). La ruta de síntesis para (+)-5- $\{2\text{-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-trifluorometil-propionilamino}\}$ -ftalida ((+)-1) así como datos físicos de este compuesto se reseñan en el Ejemplo 1. Los resultados experimentales obtenidos para este compuesto en ensayos *in vivo* así como *in vitro* se describen en los Ejemplos 2, 3, 4 y 5.

A partir de estos ejemplos, es evidente que la progestina preferida ((+)-1) de acuerdo con la presente invención exhibe perfiles ideales *in vitro* e *in vivo*. Con relación al perfil *in vitro* del compuesto ((+)-1), se demuestra más adelante en el Ejemplo 5 que el compuesto ((+)-1) es un agonista selectivo de PR-A y exhibe una especificidad alta PR-A *versus* PR-B (detalles concernientes a la especificidad de isoformas de los compuestos de acuerdo con la presente invención se dan con respecto a los aspectos octavo y noveno de la invención descrita más adelante). Como se demuestra, el compuesto ((+)-1) activa selectivamente la transcripción de PR-A y por consiguiente aumenta selectivamente los efectos mediados por PR-A.

Con relación al perfil de actividad *in vivo* del compuesto ((+)-1), debe describirse como altamente disociado. Específicamente, ((+)-1) exhibe una actividad muy alta en el útero en el mantenimiento de la gestación, y una actividad considerablemente menor en la glándula mamaria, es decir, ((+)-1) no activa la proliferación y diferenciación de la glándula mamaria (véase el Ejemplo 3 para la rata), especialmente en el intervalo de dosis en el que se consigue el mantenimiento de la gestación.

ES 2 280 766 T3

El compuesto ((+)-1) es una de las progestinas más potentes *in vivo* identificadas hasta ahora. En el ensayo de inhibición de la ovulación (véase el Ejemplo 2), el compuesto ((+)-1) es al menos tan potente como la progestina estándar utilizada en este ensayo, R5020 (promegestona). En el ensayo de mantenimiento de la gestación en la rata (véase el Ejemplo 3) el compuesto ((+)-1) es aproximadamente 10 veces más potente que levonorgestrel (LNG).
5 Adicionalmente, el ensayo Clauberg (transformación del endometrio en el conejo; véase el Ejemplo 4), se registró una potencia progestágena idéntica para ((+)-1) después de aplicación subcutánea y oral. Esto demuestra que ((+)-1) es altamente activo cuando se administra por vía oral.

Adicionalmente, el compuesto ((+)-1) no exhibe actividad androgénica ni actividad anti-androgénica alguna *in vivo* aunque exhibe una afinidad moderada de fijación para el receptor de andrógenos (AR). La ausencia de actividad androgénica así como anti-androgénica *in vivo* se confirmó por ensayos realizados con ratas orquidectomizadas (cambio en el peso de la próstata y en la vesícula seminal). En un ensayo de mantenimiento de la gestación realizado con ratas, incluso en una dosis que es 100 veces mayor que la dosis requerida para mantenimiento de la gestación, no se encuentra actividad androgénica alguna del compuesto ((+)-1). Adicionalmente, aunque se encontró que el compuesto
15 ((+)-1) tiene una afinidad muy alta para el receptor de glucocorticoides (GR), el mismo no parece exhibir actividad alguna como glucocorticoide o como anti-glucocorticoide *in vivo*, lo que se dedujo de experimentos dirigidos a cambios en el peso del timo. Finalmente, dado que el compuesto ((+)-1) se fija al receptor mineralocorticoide (MR) y el receptor- α estrogénico (ER α) con afinidad insignificante *in vitro*, no deben esperarse efectos hormonales (MR o ER α) de la interacción con estos receptores.

Con relación a sus efectos y actividad arriba descritos, el compuesto ((+)-1) debe considerarse como ilustrativo para todos los restantes compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención.

Debido a los efectos ventajosos arriba demostrados de las nuevas progestinas de acuerdo con la presente invención, en particular (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida, es decir, el compuesto ((+)-1), estas progestinas son especialmente adecuadas para uso en anticonceptivos, en particular en anticonceptivos orales exentos de estrógenos, tales como, por ejemplo, la píldora de sólo progestina (POP).
25

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una progestina de fórmula general (I) como se ha definido arriba. Composiciones farmacéuticas preferidas son aquéllas que comprenden los compuestos preferidos arriba mencionados. Una composición farmacéutica más preferida de acuerdo con la presente invención comprende 5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida (I), muy preferiblemente 5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-
30 2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida ((+)-1).

Dependiendo de la aplicación deseada con relación v.g. a la condición a tratar/influir o el modo de aplicación, la composición farmacéutica de acuerdo con esta invención puede - cuando no se utiliza como anticonceptivo oral exento de estrógenos (que es uno de los usos más preferidos de las progestinas de acuerdo con la presente invención) - además de un compuesto de fórmula general (I), preferiblemente el compuesto ((+)-1), comprender un componente estrogénico. Por ejemplo, en el caso en que la composición farmacéutica está destinada a ser utilizada para contracepción (oral) (uso que se explicará con mayor detalle más adelante), estrógenos adecuados son aquéllos que se utilizan comúnmente en anticonceptivos combinados (orales). Aunque puede utilizarse cualquier estrógeno natural (en particular estriol o estradiol) o estrógeno sintético, esteroide o no esteroide, el estrógeno preferido a este respecto, en particular para
40 administración oral, es 17 α -etinil-estradiol así como ésteres, éteres y otros derivados de 17 α -etinil-estradiol.

Adicionalmente, puede utilizarse estratrieno-3-amidosulfonato (documentos WO 96/05216 y WO 96/05217), derivado de estradiol o etinil-estradiol, en combinación con compuestos de fórmula general (I), preferiblemente el compuesto ((+)-1). Asimismo son adecuados a este respecto 14 α ,15 α -metileno-esteroides derivados de estrano, en particular 14 α ,15 α -metileno-17 α -estradiol así como los derivados de 3-amidosulfonato correspondientes.
50

Para uso en terapia de reemplazamiento hormonal (uso que se explicará con mayor detalle más adelante), el estrógeno a combinar opcionalmente con una progestina de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1), es preferiblemente estradiol, valerato de estradiol u otros ésteres de estradiol así como estrógenos conjugados (naturales, v.g. de equino).
55

En una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, el compuesto que se define por la fórmula general (I) anterior, preferiblemente el compuesto ((+)-1), y opcionalmente un componente estrogénico adicional, preferiblemente 17 α -etinil-estradiol, tiene/tienen que estar presente(s) en una cantidad (farmacéuticamente) eficaz. La cantidad a administrar (es decir, una "cantidad (farmacéuticamente) eficaz") varía dentro de un amplio intervalo y depende de la afección a tratar o de cualquier otro uso deseado y del modo de administración. La misma puede abarcar cualquier cantidad eficiente para el tratamiento o uso propuesto. La determinación de una "cantidad farmacéuticamente eficaz" está dentro del alcance de las personas expertas en la técnica.
60

De modo más preciso, en una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para cualquiera de los usos propuestos (es decir, para contracepción oral (anticonceptivos orales combinados así como anticonceptivos orales exentos de estrógenos, tales como, por ejemplo, la píldora de sólo progestina), HRT y el tratamiento de trastornos ginecológicos así como otras condiciones de enfermedad) una dosis diaria de un compuesto de fórmula general
65

ES 2 280 766 T3

(I), preferiblemente el compuesto ((+)-1), a administrar a un individuo en el intervalo de 0,01 a 2 mg se considera generalmente apropiada. Sin embargo, dosis que son especialmente adecuadas para aplicaciones específicas son como sigue:

5 En el caso de que una progestina de acuerdo con la presente invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1), vaya a ser utilizado en una composición farmacéutica como anticonceptivo oral combinado, en combinación con un componente estrogénico como se ha definido arriba, una dosis diaria a administrar a un individuo es 10 μg a 100 mg. Una dosis diaria preferida a administrar a un individuo a este respecto es 10 μg a 1 mg.

10 En el caso de que la progestina de acuerdo con la presente invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1), vaya a ser utilizado en una composición farmacéutica como anticonceptivo oral exento de estrógenos, tal como una "píldora de sólo progestina" (POP) sin componente estrogénico adicional alguno, una dosis diaria adecuada a administrar a un individuo es 10 μg a 1 mg, preferiblemente 30 μg a 300 μg o 10 μg a 100 μg , si bien puede ser aplicable también un intervalo tan bajo como 1 μg a 10 μg .

15 En el caso de que la progestina de acuerdo con la presente invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1), vaya a ser utilizado en una composición farmacéutica para HRT, una dosis diaria adecuada a administrar a un individuo es 10 μg a 10 mg, preferiblemente 10 μg a 1 mg (correspondiente a 1/100 de la dosis equi-eficiente de acetato de medroxiprogesterona (MPA)), muy preferiblemente 10 μg a 100 μg .

20 En el caso de que la progestina de la presente invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1), vaya a ser utilizado en una composición farmacéutica para aplicaciones distintas de contracepción o HRT, es decir, en el tratamiento de trastornos ginecológicos, tales como el síndrome pre-menstrual (que se manifiesta en sí mismo por dolor de cabeza, síntomas de depresión, retención de agua, etc.), dismenorrea, endometriosis, mioma o hemorragia uterina disfuncional, la cantidad a administrar está comprendida generalmente dentro de los mismos intervalo que para la aplicación en COCs, POPs, y HRT como se ha descrito arriba, pero puede diferir también de estos valores, dependiendo del efecto que se desee alcanzar.

25 En el caso de que la progestina de acuerdo con la invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1) esté combinada en una composición farmacéutica como se ha definido arriba con un componente estrogénico, preferiblemente 17 α -etnil-estradiol, la dosis diaria del componente estrogénico a administrar a un individuo es tal que la misma es (o es equi-eficiente a) 0,01 a 0,05 mg, preferiblemente 0,015 a 0,03 mg de 17 α -etnil-estradiol.

30 En el caso de que las progestinas de acuerdo con la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), se administren en combinación con un componente estrogénico, preferiblemente 17 α -etnil-estradiol, para uso como anticonceptivo, preferiblemente en un anticonceptivo oral combinado (COC), o en HRT, la progestina y el estrógeno pueden administrarse simultáneamente, v.g. en una sola tableta, pero también pueden administrarse por separado de acuerdo con un cierto régimen e incluso por rutas diferentes, v.g. por vías oral y parenteral. Para uso en contracepción (tal como en anticonceptivos orales exentos de estrógenos) así como en HRT, las dosis diarias de la progestina de acuerdo con la presente invención como se ha definido arriba, preferiblemente el compuesto ((+)-1), y opcionalmente (en el caso de anticonceptivos orales combinados) el componente estrogénico como se ha definido arriba pueden mantenerse constantes a lo largo de todo el ciclo menstrual femenino o pueden variar - independientemente uno de otro - a lo largo del ciclo menstrual de la mujer, tal como en preparaciones conocidas de dos etapas o de etapas múltiples, en las que las concentraciones tanto de la progestina como del estrógeno aumentan en dos o más etapas durante el ciclo menstrual. Adicionalmente, en una aplicación secuencial se contempla que en un primer periodo del ciclo el componente estrogénico se administra solo y en un segundo periodo del ciclo se añade la progestina. Adicionalmente, como sucede en los anticonceptivos orales convencionales, la administración de las progestinas de la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), y opcionalmente un componente estrogénico adicional como se ha definido arriba, puede interrumpirse durante x días después de un periodo de toma de y = 28 - x días en un ciclo de 28 días, en donde x puede ser, por ejemplo, 7, 6, 5, 4, o menos y por consiguiente y puede ser, por ejemplo, 21, 22, 23, 24 o más. En el caso de los anticonceptivos orales exentos de estrógenos, tales como, por ejemplo, POPs, puede no contemplarse interrupción alguna de la administración diaria de la progestina de acuerdo con la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1).

35 La fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y se explicará con mayor detalle más adelante. Pueden utilizarse adyuvantes comúnmente conocidos y utilizados así como vehículos, diluyentes, saborizantes, etc. adicionales adecuados, dependiendo del modo de administración propuesto así como de las características particulares del compuesto activo a utilizar, tales como solubilidad, biodisponibilidad, etc. Vehículos y adyuvantes adecuados pueden ser tales como los recomendados para farmacia, cosméticos y campos afines en Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, Vol. 4, (1953), pp. 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52 (1963), p. 918 y siguientes; H. v. Czetsch-Lindenwald, "p. 918 y sigs.;" H.v. Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, 1961, p.72 y sigs.;" Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971.

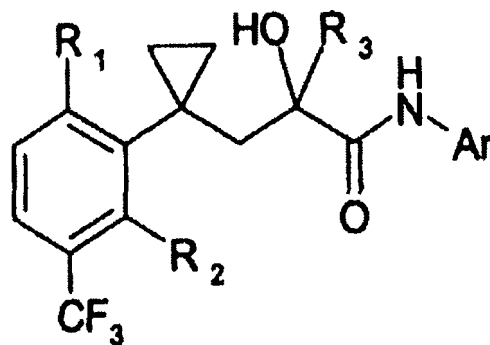
40 Como se ha indicado arriba, el modo preferido de aplicación de las progestinas de fórmula general (I), preferiblemente el compuesto ((+)-1) o de las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto, sea sin (tal como en anticonceptivos orales exentos de estrógenos) o junto con un componente estrogénico adicional, tal como 17 α -etnil-

estradiol, es la aplicación oral, v.g., mediante tabletas, píldoras, grageas, cápsulas de gel, gránulos, soluciones, emulsiones o suspensiones. Para la preparación de composiciones farmacéuticas para administración oral, los compuestos adecuados para los propósitos de la presente invención como se han definido arriba pueden mezclarse con adyuvantes y vehículos comúnmente conocidos y utilizados tales como por ejemplo goma arábiga, talco, almidón, azúcares (tales como, v.g., manitosa, metil-celulosa, lactosa), gelatina, agentes tensioactivos, estearato de magnesio, excipientes acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes de reticulación, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, agentes conservantes, agentes saborizantes (v.g. aceites etéreos) o mejoradores de la solubilidad (v.g., benzoato de bencilo o alcohol bencílico). En la composición farmacéutica, los ingredientes activos pueden estar dispersados también en una composición de micropartículas, v.g. nanopartículas.

Sin embargo, se contemplan también otros modos de aplicación, tales como administración parenteral, v.g., intraperitoneal, intramuscular (por ejemplo por inyección de soluciones acuosas aceitosas o de otros tipos, v.g. por inyección de acción prolongada en la que las hormonas se liberan lentamente en la sangre desde el depósito y son transportadas desde ella a los órganos diana, v.g. el hipotálamo, la hipófisis y el útero), aplicación subcutánea o aplicación transdérmica. Para la administración parenteral, los agentes activos pueden disolverse o suspenderse en un diluyente fisiológicamente aceptable, tal como, v.g., aceites con o sin solubilizadores, agentes tensioactivos, dispersantes o emulsionantes. Como aceites, por ejemplo y sin limitación, pueden utilizarse aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo. La aplicación transdérmica puede realizarse por medio de parches adecuados, como se conocen generalmente en la técnica, diseñados específicamente para el suministro transdérmico de agentes activos, opcionalmente en presencia de mejoradores específicos de la permeabilidad. Adicionalmente, pueden utilizarse también emulsiones, ungüentos, cremas o geles para suministro transdérmico.

Otro modo de aplicación es por implantación de un implante de tipo depósito que comprende un material vehículo inerte, tal como polímeros degradables biológicamente o siliconas sintéticas tales como v.g. caucho de silicona. Tales implantes están diseñados para liberar el agente activo de una manera controlada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (v.g., 3 a 5 años). Otro modo de administración adecuado es por dispositivos intravaginales (v.g. anillos vaginales) o sistemas intrauterinos (IUS) que contienen depósitos para liberación controlada de los agentes activos, tales como las progestinas de la presente invención y/o estrógenos durante periodos de tiempo prolongados. Dicho IUS (tal como, v.g., MIRENA™) se introduce en la cavidad uterina en donde el mismo libera continuamente cantidades definidas de hormona durante hasta 5 años (o hasta que se retira el sistema). La cantidad de progestina y/o estrógeno liberada diariamente corresponde a las dosis diarias que se han definido arriba.

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



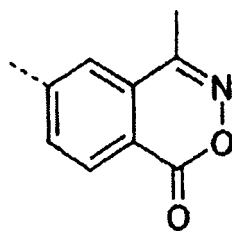
(I)

en donde

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro -H o -F,

R₃ es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es

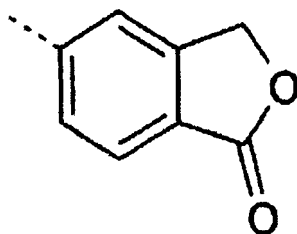


(a)

o

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro -H o -F,

5 R₃ es -CH₃, y Ar es

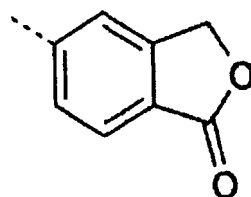


(b)

o

25 R₁ es -H y R₂ es -F, R₁ es -F y R₂ es -H, R₁ y R₂ son -F,

R₃ es -CF₃, y Ar es



(b)

o un derivado farmacéuticamente aceptable o análogo de los mismos, para uso en terapia.

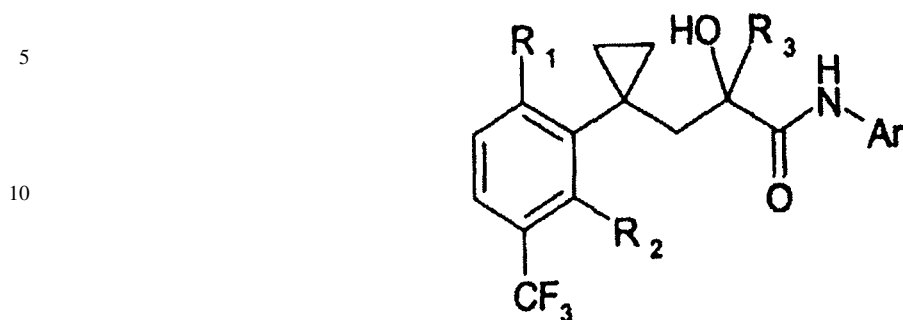
45 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) como se ha definido arriba con la salvedad de que el compuesto no es 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida, para uso en terapia.

50 Los compuestos y composiciones preferidos para uso en terapia de acuerdo con los aspectos tercero y cuarto de la presente invención son idénticos a los compuestos y composiciones preferidos ya descritos anteriormente con respecto al primer y segundo aspectos de la invención. Preferiblemente, los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1) o una composición farmacéutica que comprende el compuesto ((+)-1), son para uso en control de la fertilidad, v.g. como anticonceptivos orales (combinados) (COC), anticonceptivos orales exentos de estrógenos, tales como, por ejemplo, las “minipíldoras” de sólo progestina (POPs), parches anticonceptivos, inyecciones, implantes o sistemas intrauterinos (IUS), o para uso en terapia de reemplazamiento hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos, tales como dismenorrea, endometriosis, mioma, síndrome pre-menstrual, hemorragia uterina disfuncional, etc., opcionalmente en combinación con estrógenos, en particular 17 α -etinil-estradiol. Explicaciones adicionales concernientes a las afecciones a tratar u otras aplicaciones, v.g. en el área de la contracepción, se expondrán más adelante con respecto al quinto y sexto aspectos de la presente invención.

60

65

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



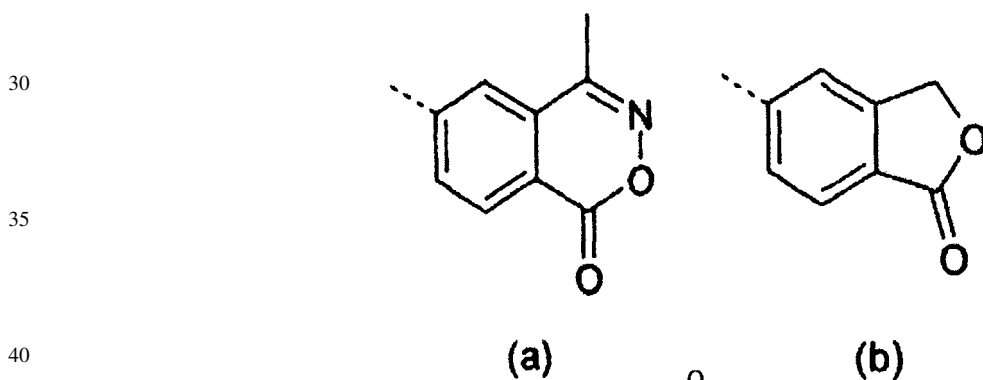
(I)

en donde

20 R_1 y R_2 son independientemente uno de otro -H o -F,

R_3 es -CH₃ o -CF₃, y

25 Ar es



45 o un derivado o análogo de los mismos farmacéuticamente aceptable,

para la fabricación de un medicamento para modulación selectiva de los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido diana seleccionado con respecto a un segundo tejido diana seleccionado.

50 Asimismo para el quinto aspecto de la presente invención, los mismos compuestos de fórmula general (I) que se han reseñado anteriormente son compuestos preferidos para los propósitos de la presente invención como se ha descrito ya para los aspectos anteriores, en particular para el primer aspecto, de la presente invención. Así, el compuesto (I), en particular el compuesto ((+)-1), es decir, (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometilpropionilamino}-ftalida, o un derivado o análogo de los mismos farmacéuticamente aceptable, es el compuesto más preferido también para los propósitos del quinto aspecto de la presente invención.

55 “Modulación selectiva” de los efectos mediados por PR para los propósitos de este aspecto de la presente invención significa que el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido arriba consigue uno o más efectos en un primer tejido diana seleccionado que es/son de una clase diferente (v.g., inhibidores, estimulantes o que carecen de efecto) y/o de una intensidad diferente (v.g., más débiles o más fuertes y/o que se mantienen durante un tiempo más largo o más corto) en comparación con el o los efectos inducidos por dicho ligando en un segundo tejido diana seleccionado.

65 Debe entenderse que los beneficios de la presente invención no se limitan, por supuesto, a un primer y segundo tejido seleccionados *per se*, sino que están dirigidos de los mismos modo a un primer y un segundo órgano seleccionados de tal modo que el quinto aspecto de esta invención se refiere también al uso de un compuesto como se ha definido arriba por la fórmula (I) (y que incluye el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclo-propil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionil-amino]-ftalida excluido en los aspectos primero, segundo, tercero y cuarto de esta invención de los significados de la fórmula general (I)) para la fabricación de un medicamento para modulación selectiva de los efectos mediados por PR en un primer órgano diana seleccionado con respecto a un segundo órgano diana seleccionado.

ES 2 280 766 T3

Para los propósitos de la presente invención, el primer órgano diana seleccionado es preferiblemente el tracto reproductor, es decir, principalmente el útero, y el segundo órgano diana seleccionado es la mama, en particular la glándula mamaria. De acuerdo con ello, el primer tejido diana seleccionado es preferiblemente tejido uterino y el segundo tejido diana seleccionado es preferiblemente tejido mamario.

5

Así pues, los compuestos de acuerdo con el quinto aspecto de la presente invención exhiben un perfil de actividad disociado con respecto al primer tejido diana seleccionado, preferiblemente tejido uterino, y un segundo (es decir, diferente) tejido diana seleccionado, preferiblemente tejido mamario.

10 Preferiblemente, “modulación selectiva de los efectos mediados por PR en el primer tejido diana seleccionado con respecto al segundo tejido diana seleccionado” en el contexto específico de la presente invención significa intensificar selectivamente los efectos mediados por PR en dicho primer tejido seleccionado, preferiblemente tejido uterino, con respecto a los efectos mediados por PR en dicho segundo tejido diana seleccionado, preferiblemente tejido mamario. Dicho de otro modo, por los usos y métodos de la presente invención, los efectos mediados por PR en el primer tejido
15 seleccionado (preferiblemente tejido uterino) se intensifican selectivamente en relación (es decir, en comparación) con los efectos mediados por PR en el segundo tejido seleccionado (preferiblemente tejido mamario), es decir, se observa una disociación con respecto a los efectos mediados por PR en dichos primer y segundo tejidos diana seleccionados.

20 La expresión “intensificación selectiva de los efectos mediados por PR en un primer tejido seleccionado con respecto a los efectos mediados por PR en un segundo tejido seleccionado” no debe considerarse por tanto limitada a cualesquiera valores absolutos de los efectos mediados por PR en los tejidos primero y segundo seleccionados, sino que abarca escenarios en los cuales, por ejemplo, el efecto mediado por PR inducido en el segundo tejido seleccionado (preferiblemente tejido mamario) es bajo o no es detectable en absoluto, y el efecto mediado por PR inducido en el primer tejido seleccionado (preferiblemente tejido uterino) es muy acusado o sólo moderado, pero en cualquier caso
25 está intensificado con respecto al efecto mediado por PR inducido en el segundo tejido seleccionado.

De modo muy preferible, los compuestos de acuerdo con la presente invención como se han definido arriba para el quinto aspecto de esta invención ejercen efectos beneficiosos y/o protectores mediados por PR en el tracto reproductor, tales como el mantenimiento de la gestación, y mantienen también efectos progestacionales clásicos, tales como
30 inhibición de la ovulación, etc. con respecto a los efectos mediados por PR no deseados en la mama, tales como proliferación/diferenciación del epitelio mamario. Así pues, los compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben una actividad muy alta en el útero y una actividad relativamente menor en la glándula mamaria.

35 Así pues, la presente invención proporciona compuestos progestágenos que tienen un perfil de actividad de progestina claramente disociado en el sentido de que son capaces de inducir un efecto beneficioso deseado en un órgano diana de progesterona, tal como el útero, mientras que no inducen efectos no deseados en otro órgano diana de progesterona, v.g., la mama, tales como proliferación/diferenciación del tejido mamario (lo cual es evidente por una formación incrementada de yemas terminales en las glándulas mamarias). Sin embargo, el beneficio de la presente invención no se limita a un perfil disociado de tejido uterino/mamario, sino que es igualmente útil para otras combinaciones de tejidos
40 diana que implican mediación del receptor de progesterona.

El hecho de que los compuestos de fórmula general (I) como se define arriba para este aspecto de la presente invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1), exhiben realmente una actividad disociada (útero *versus* glándula mamaria) se demuestra v.g. en el ejemplo 3 más adelante, en el que se confirma que los compuestos de la presente
45 invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1), exhiben una actividad progestacional intensa *in vivo* en el útero en relación con el mantenimiento de la gestación y una actividad progestacional considerablemente menor en el tejido mamario con relación a la proliferación de yemas terminales en la glándula mamaria. Una descripción detallada de los bioensayos utilizados para determinar si un compuesto determinado modula realmente de modo selectivo los efectos mediados por PR en un primer tejido seleccionado, preferiblemente tejido uterino, con respecto a un segundo tejido
50 seleccionado, preferiblemente tejido mamario, puede encontrarse también en los ejemplos.

Sin embargo, en términos generales puede decirse que para determinar si un compuesto determinado modula realmente de modo selectivo un efecto definido mediado por PR en un tejido diana definido con respecto a otro
55 tejido diana, el tipo del efecto inducido por dicho compuesto (es decir, si el compuesto inhibe, no influye, intensifica o mantiene el efecto mediado por PR en dicho tejido diana) así como la intensidad del efecto inducido se miden, preferiblemente con relación al efecto inducido por un ligando “estándar” conocido de PR, tal como la progestina estándar R5020 (promegestona). A continuación, los efectos alcanzados en el primer y el segundo tejidos diana con el compuesto de ensayo se comparan y se evalúan, preferiblemente teniendo en cuenta la indicación médica o la aplicación propuesta deseadas (v.g., control de la fertilidad o HRT, etc.). Una descripción detallada de ensayos para
60 escrutinio de ligandos receptores de progesterona específicos de tejido, basada por una parte en ensayos *in vivo* y por otra parte en ensayos *in vitro* así como en ensayos combinados *in vitro/in vivo*, se da en el documento WO 02/054064 cuya descripción a este respecto se incorpora en esta memoria por referencia. Por ejemplo, ensayos *in vivo* adecuados para determinar si una cierta progestina induce selectivamente los efectos mediados por PR en el útero o el ovario
65 *versus* la mama son un bioensayo en roedores sobre proliferación/diferenciación del epitelio mamario, un ensayo de mantenimiento de la gestación o un ensayo de proliferación/diferenciación del endometrio en roedores, y un ensayo de inhibición de la ovulación o un ensayo de super-ovulación en roedores. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, la presente invención no se limita a progestinas selectivas útero/mama, sino que es igualmente útil para otros tejidos u órganos que implican efectos mediados por PR. Está realmente dentro del conocimiento de las personas

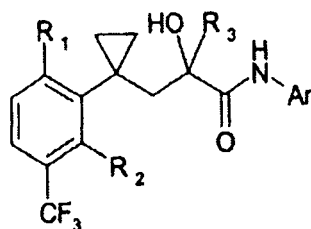
ES 2 280 766 T3

expertas seleccionar y realizar ensayos *in vivo* adecuados como se han definido arriba en ciertos tejidos diana deseados distintos de los tejidos preferidos que se han definido arriba y determinar el efecto inducido por una cierta progestina de ensayo en relación con una progestina estándar adecuada.

5 Debido al acusado perfil disociado de actividad de las progestinas de fórmula general (I) que se han definido arriba, en particular el compuesto ((+)-1), con relación a la modulación de los efectos mediados por PR en diferentes órganos diana de progesterona, en particular la mama y el tracto reproductor (el útero), los medicamentos preparados a partir de los compuestos de la presente invención (y opcionalmente un componente estrogénico adicional) son adecuados para tratar ciertos trastornos ginecológicos así como para aplicación en HRT. El uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención como anticonceptivos no es siempre una indicación puramente médica y por tanto pertenece al sexto aspecto de esta invención y se expondrá por consiguiente más adelante. Debe entenderse que los trastornos ginecológicos comprenden por ejemplo endometriosis, mioma, dismenorrea, síndrome pre-menstrual (PMS, que es un término colectivo para cierto número de síntomas, tales como dolor en la región abdominal inferior, dolores de cabeza, edema, depresión, irritabilidad, etc. que son experimentados por muchas mujeres 6 a 8 días antes de la menstruación) y hemorragia uterina disfuncional (causada por deficiencias o desequilibrios hormonales), pero no se limitan a éstos. Asimismo, los ciclos menstruales irregulares pueden ser controlados por los compuestos de la presente invención. La HRT se utiliza predominantemente para aliviar los síntomas del climaterio, tales como síntomas de menopausia (v.g., sofocos, sudores nocturnos), osteoporosis, membranas mucosas secas así como síntomas psicológicos (v.g. depresión)). Existen incluso pruebas acusadas de que la HRT previene el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, cáncer de colon u otras enfermedades.

En cuanto a los modos de aplicación contemplados así como los preferidos, las dosis contempladas y preferidas, ingredientes adicionales contemplados y preferidos de los medicamentos y la presencia opcional de un componente estrogénico adicional, se hace referencia al segundo aspecto de la presente invención. Todas las afirmaciones hechas en dicho lugar con respecto a realizaciones adecuadas, preferidas, más preferidas y muy preferidas son igualmente aplicables al quinto aspecto de la invención, es decir el uso de los compuestos de fórmula general (I), incluyendo sin embargo el compuesto S-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometil-propionil-amino]-ftalida excluido en los aspectos primero, segundo, tercero y cuarto de esta invención del alcance de la fórmula general (I), para la fabricación de un medicamento para modulación de los efectos mediados por PR en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado. Realizaciones preferidas de este aspecto de la invención (así como de todos los restantes aspectos de la presente invención) están contenidas también en las reivindicaciones subordinadas respectivas de cada aspecto de la invención.

En tanto que el quinto aspecto de la presente invención se refiere a usos de los compuestos de fórmula general (I) para propósitos puramente médicos, el sexto aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I)



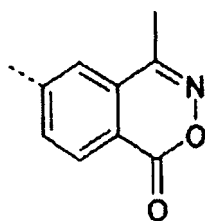
(I)

50 en donde

R_1 y R_2 son independientemente uno de otro -H o -F,

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

Ar es

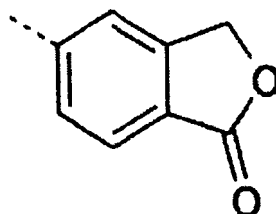


(a)

o

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro -H o -F,

5 R₃ es -CH₃, y Ar es

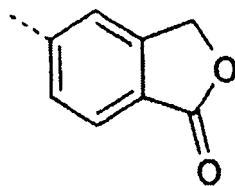


(b)

o

R₁ es -H y R₂ es -F, R₁ es -F y R₂ es -H, R₁ y R₂ son -F,

25 R₃ es -CF₃, y Ar es



(b)

40 o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos, como anticonceptivo.

Aunque el control de la fertilidad en general y la contracepción en particular pueden en ciertas circunstancias ser aplicados también por razones puramente médicas (y por consiguiente pertenecen a este respecto al quinto aspecto de la presente invención arriba expuesto), la contracepción (es decir, la prevención de la gestación) se entiende generalmente que no debe contemplarse para prevenir o curar una determinada enfermedad. No obstante, la contracepción utilizando progestinas, sea solas (como en los anticonceptivos orales exentos de estrógenos, por ejemplo en POPs) o en combinación con estrógenos (como en los COCs) puede tener también efectos beneficiosos (médicos) adicionales además de la inhibición de la gestación. Es sabido que los anticonceptivos son capaces de curar ciertos trastornos, tales como el patrón de hemorragia anormal durante el ciclo menstrual o el síndrome pre-menstrual con los síntomas arriba enumerados con respecto al quinto aspecto de la presente invención. Los anticonceptivos tienen también por regla general una influencia positiva sobre el aspecto de la piel. Adicionalmente, las mujeres que utilizan anticonceptivos sufren con menos frecuencia la enfermedad inflamatoria pélvica (PID), y se reduce el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colorrectal.

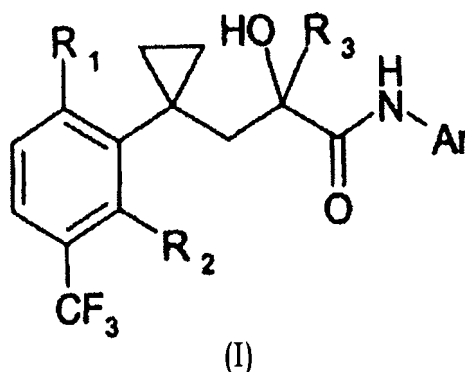
55 Como se ha mencionado arriba, las nuevas progestinas de acuerdo con la presente invención y preferiblemente el compuesto ((+)-1) se utilizan ventajosamente en anticonceptivos orales exentos de estrógenos, tales como, por ejemplo, la “minipíldora” de sólo progestina (POP). Estos anticonceptivos orales exentos de estrógenos son una alternativa adecuada para las mujeres que no pueden tolerar una combinación estrógeno-progestina debido a ciertos efectos de los estrógenos, pero sin embargo desean disfrutar de las ventajas de la contracepción hormonal en forma de tabletas. Adicionalmente, los anticonceptivos orales exentos de estrógenos son también una opción para las mujeres que están amamantando, dado que los estrógenos suprimen la producción de leche y por consiguiente el uso de anticonceptivos combinados estrógeno-progestina no es aconsejable durante dicho tiempo.

65 Las nuevas progestinas de acuerdo con la presente invención y preferiblemente el compuesto ((+)-1) pueden utilizarse no sólo en anticonceptivos orales que están completamente exentos de cualquier componente estrogénico, sino también en anticonceptivos orales que están sustancialmente exentos de estrógenos. Debe entenderse que la expresión “sustancialmente exento de estrógenos” hace referencia a cantidades de estrógenos que son menores que las que están contenidas usualmente en los anticonceptivos orales combinados estrógeno-progestina.

Sin embargo, además de los beneficios anteriores de los anticonceptivos que comprenden progestinas exclusivamente (es decir, como en los anticonceptivos orales exentos de estrógenos) o en combinación con estrógenos, los anticonceptivos que comprenden las progestinas de acuerdo con la presente invención como se ha definido arriba, preferiblemente el compuesto ((+)-1), evitan también realmente las desventajas potenciales de los anticonceptivos conocidos en el sentido de que las progestinas de acuerdo con la presente invención activan únicamente el receptor de progesterona en un tejido u órgano diana específico (en particular el útero), pero sólo en menor grado (o nada en absoluto) en cualquier otro tejido u órgano no deseado (en particular la glándula mamaria), haciendo así estos tratamientos perfectamente tolerables y menos propensos a efectos secundarios graves o incluso el riesgo de inducir problemas potenciales de salud adicionales. Además, debido a su potencial para una modulación adaptada de las condiciones y efectos mediados por PR, las progestinas de la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), pueden administrarse en una dosis mucho menor como consecuencia de su especificidad para el tejido diana que las progestinas conocidas utilizadas para anticonceptivos (y también para las otras indicaciones expuestas con respecto al quinto aspecto de la presente invención). Otros aspectos del uso de progestinas como anticonceptivos pueden tomarse del libro "Kontrazeption mit Hormonen" ("Anticoncepción con hormonas") por H.-D. Taubert y H. Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart-Nueva York, 1995.

Con relación a realizaciones preferidas del sexto aspecto de la presente invención, se hace referencia por una parte a las reivindicaciones y por otra parte a las explicaciones y descripciones dadas con respecto al segundo aspecto de la presente invención, a saber las composiciones farmacéuticas que comprenden las progestinas de fórmula general (I), preferiblemente el compuesto ((+)-1). Todo lo que se ha dicho allí con respecto a modos de administración, dosis, combinaciones de ingredientes (en particular con respecto a un componente estrogénico adicional opcional) y cualesquiera otras realizaciones preferidas es igualmente aplicable al sexto aspecto de la invención, es decir el uso de los compuestos de fórmula general (I) para contracepción.

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

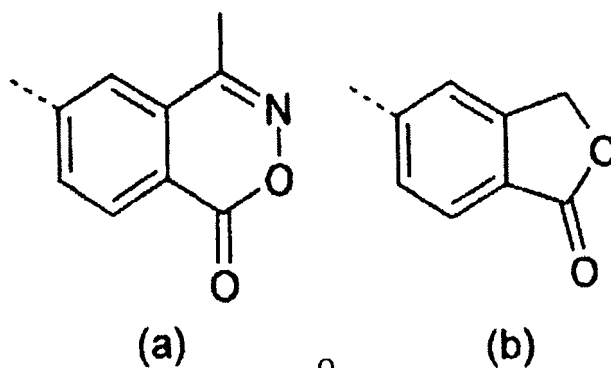


en donde

R_1 y R_2 son independientemente uno de otro -H o -F,

R_3 es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es



o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos,

ES 2 280 766 T3

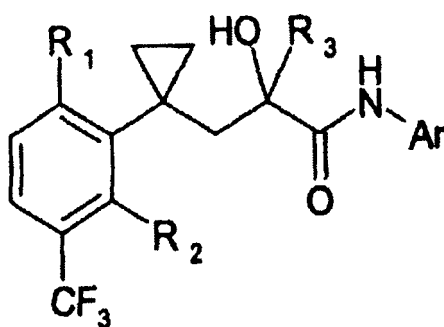
o de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula general (I) a un individuo que se encuentra en necesidad de dicha modulación selectiva de los efectos mediados por el receptor de progesterona.

Con respecto al séptimo aspecto de la presente invención, la modulación selectiva de los efectos mediados por la progesterona en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado comprende por ejemplo - como en los restantes aspectos de la invención expuestos anteriormente - intensificar selectivamente los efectos deseados y/o protectores en un primer tejido diana, preferiblemente tejido uterino, u órgano diana, preferiblemente el útero, seleccionado con respecto a los efectos mediados por PR no deseados (tales como proliferación/diferenciación) en un segundo tejido diana, preferiblemente tejido mamario, u órgano diana, preferiblemente la glándula mamaria. Sin embargo, debe entenderse también que la presente invención no está limitada a la actividad disociada útero/mama de las progestinas de acuerdo con la invención, sino que la presente invención abarca también actividades disociadas con relación a cualesquiera otros tejidos diana seleccionados primero y segundo influenciados por la mediación de PR. Con respecto a las realizaciones preferidas así como a una explicación detallada de la indicación "modulación de los efectos mediados por PR en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado", se hace referencia a las afirmaciones hechas anteriormente con respecto a otros aspectos de la presente invención, en particular al quinto aspecto.

Como se ha explicado ya con respecto al quinto aspecto de la presente invención, así como con respecto al sexto aspecto de la presente invención, un individuo, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que se encuentra en necesidad de dicha modulación selectiva de los efectos mediados por la progesterona puede ser, por ejemplo, una mujer individual que necesita (por razones médicas) o desea prevenir la gestación. Así, como ya se ha expuesto anteriormente, el método de acuerdo con el séptimo aspecto de la presente invención puede utilizarse para contracepción. A este respecto, todo lo que se ha dicho anteriormente con respecto al uso de las progestinas de acuerdo con la presente invención como anticonceptivos es igualmente aplicable al método de acuerdo con el séptimo aspecto de la invención, con inclusión de las realizaciones preferidas en lo que respecta a dosis, regímenes de dosificación, modos de administración, combinación opcional de las progestinas de acuerdo con la presente invención con estrógenos, etc.

Además de la contracepción, indicaciones médicas en las cuales la modulación de los efectos mediados por PR en un primer tejido con respecto a un segundo tejido es ventajosa o necesaria, son por ejemplo la terapia de reemplazamiento hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos. Todas estas indicaciones han sido ya descritas en detalle con respecto, v.g., al quinto aspecto de esta invención y son igualmente aplicables para el presente séptimo aspecto de la invención.

Los aspectos octavo y noveno de la presente invención se refieren a usos de los compuestos de fórmula general (I),



(I)

en donde

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro -H o -F,

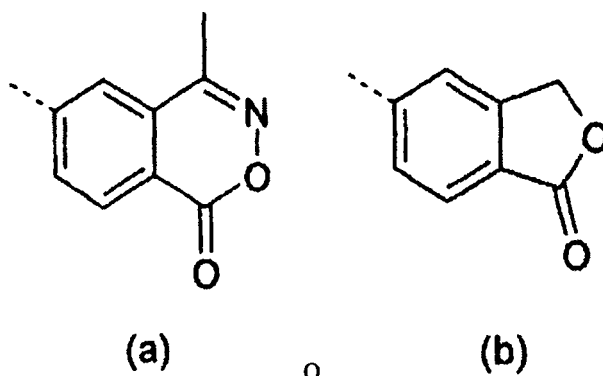
R₃ es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es

5

10

15



o un derivado farmacéuticamente aceptable o análogo de los mismos,

20

para la fabricación de un medicamento para activar selectivamente la transcripción de PR-A con respecto a la transcripción de PR-B y para intensificar selectivamente los efectos mediados por PR-A con respecto a los efectos mediados por PR-B.

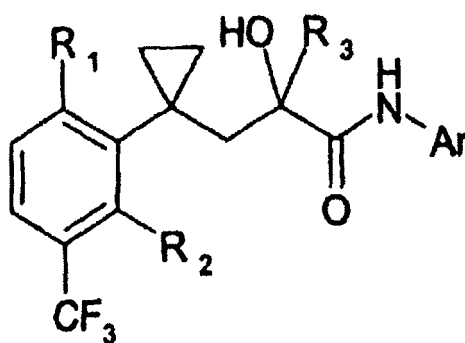
25

Los aspectos octavo y noveno de la presente invención se refieren también a métodos para activar selectivamente la transcripción de PR-A con respecto a la transcripción de PR-B y a métodos para intensificar selectivamente los efectos mediados por PR-A con respecto a los efectos mediados por PR-B, comprendiendo los métodos el paso de administrar un compuesto de fórmula general (I)

30

35

40



(I)

45

en donde

R_1 y R_2 son independientemente uno de otro -H o -F,

R_3 es -CH₃ o -CF₃, y

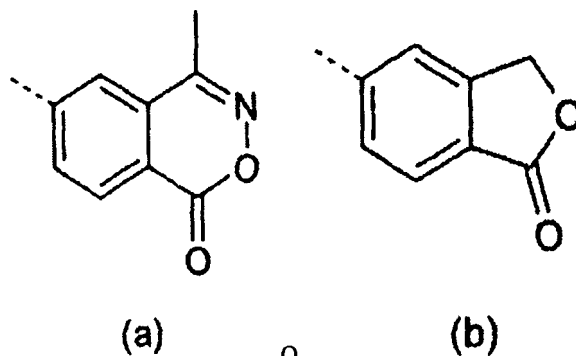
50

Ar es

55

60

65



o un derivado farmacéuticamente aceptable o análogo de los mismos,

a un individuo que se encuentra en necesidad de dicha modulación selectiva de la transcripción de PR-A y de los efectos mediados por PR-A, respectivamente.

5 Como se demuestra en el Ejemplo 5 más adelante, se ha encontrado que las progestinas de la presente invención, en particular el compuesto (+)-5-[2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometilpropionil-amino]-ftalida ((+)-1) activan selectivamente la transcripción de PR-A y por consiguiente inducen selectivamente los efectos mediados por PR-A en tanto que preferiblemente no influyen en la transcripción de PR-B y por tanto en los efectos mediados por PR-B.

10 Como se menciona anteriormente en la sección “Antecedentes de la invención”, basada en estudios realizados por B. Mulac-Jericevic así como O. Conneely, PR isoforma B parece ser el receptor responsable máximo para la proliferación y diferenciación de la glándula mamaria, mientras que la acción antiproliferativa de las progestinas sobre el epitelio uterino y sobre la ovulación está mediada más probablemente por PR isoforma A (B. Mulac-Jericevic, Science 2000, 289, 1751-1754; Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, junio de 2000). Así pues, como se ha expuesto anteriormente, las progestinas que exhiben selectividad para PR isoforma A, es decir, las progestinas que activan la transcripción de PR-A y preferiblemente al mismo tiempo no influyen en la transcripción de PR-B, es probable que intensifiquen también selectivamente los efectos mediados por PR en el útero al mismo tiempo que preferiblemente no influyen en los efectos mediados por PR en la glándula mamaria. La verificación de esta conexión entre especificidad de isoforma de PR y selectividad tisular para los ligandos PR ha sido ya objeto de la solicitud de patente anterior WO 02/054064. La presente invención ha confirmado de nuevo este principio por medio de los Ejemplos 3 y 5, en los cuales se demuestra v.g. que el compuesto preferido de acuerdo con la presente invención, compuesto ((+)-1), es un agonista selectivo y muy potente de PR-A y exhibe por tanto un perfil de actividad fuertemente disociado *in vitro* con respecto a PR isoforma A *versus* B así como *in vivo* con respecto a los diferentes tejidos diana, induciendo efectos deseados y beneficiosos en el tejido uterino al tiempo que no induce efectos indeseables en el tejido mamario, tales como la proliferación/diferenciación de la glándula mamaria.

30 Sin embargo, la aplicabilidad de la presente invención no está restringida al sistema útero *versus* mama, sino que puede extenderse a otros sistemas de órganos diana de la progesterona. Básicamente, cualquier afección que implique efectos mediados por isoformas de PR puede ser tratada por los usos de las progestinas de la presente invención, sea por la fabricación de un medicamento de acuerdo con el octavo aspecto de esta invención o por los métodos que comprenden administrar dichas progestinas de acuerdo con el noveno aspecto de la presente invención. Debe entenderse que todas las afirmaciones hechas anteriormente con respecto a otros aspectos de la presente invención en relación con las progestinas preferidas de acuerdo con la invención, modo de administración, dosis y regímenes de dosificación, combinación con otros componentes, tales como estrógenos, etc. son igualmente aplicables a los aspectos octavo y noveno aquí descritos.

40 Debe indicarse que para el propósito de la presente invención, la selectividad (o incluso especificidad, término que se utiliza también en esta memoria como sinónimo de selectividad) de una progestina de acuerdo con la invención para PR isoforma A con respecto a PR isoforma B se define como una diferencia en la eficacia de transcripción inducida por esta progestina en las células transfectadas por PR-A *versus* PR-B. Preferiblemente, esta diferencia es superior o igual a 10%, más preferiblemente superior o igual a 15% y muy preferiblemente superior o igual a 20%. La “eficacia de transcripción” se define como la respuesta alcanzada con una concentración definida de la progestina de ensayo con relación a una progestina estándar (v.g., R5020) en las células transfectadas por PR-A o PR-B.

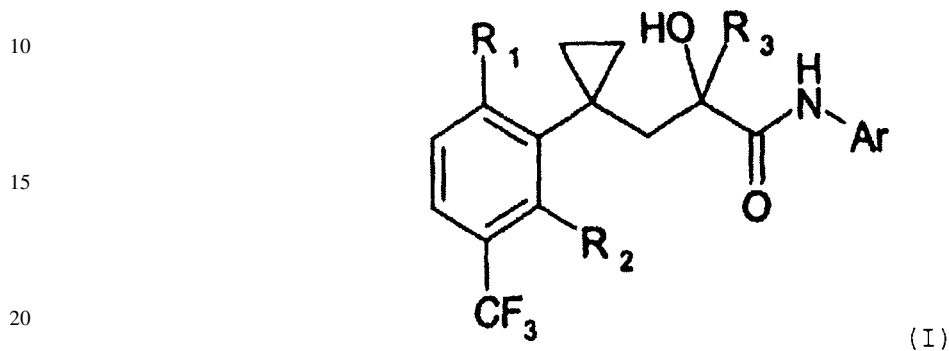
45 Además de “eficacia de transcripción”, otro parámetro potencial para evaluar la selectividad de una progestina de ensayo con respecto a PR-A o PR-B es la “potencia”, es decir el valor CE₅₀ (o su equivalente técnico DE₅₀), determinado *in vitro* en células transfectadas por PR-A o PR-B. Preferiblemente, la diferencia en potencia alcanzada por una cierta progestina de ensayo en células transfectadas por PR-A *versus* PR-B debe estar dentro del intervalo de o por encima de un factor de 10. Detalles adicionales concernientes a la determinación de la eficacia y potencia de transcripción pueden encontrarse en el Ejemplo 5 más adelante, así como en la solicitud de patente anterior WO 02/054064 que se incorpora en esta memoria por referencia para este propósito. Como se demuestra más adelante en el Ejemplo 5, los compuestos de la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), son agonistas potentes con selectividad para PR-A.

55 Aparte de las aplicaciones *in vivo* arriba descritas para las progestinas de acuerdo con la presente invención debido a su especificidad para PR isoforma A, esta capacidad pronunciada para activar selectivamente la transcripción de PR-A puede aprovecharse también v.g. para ensayos *in vitro* que implican las dos isoformas de PR, sea para propósitos diagnósticos o científicos. Así, los aspectos octavo y noveno de la presente invención proporcionan también usos y métodos *in vitro*, que conciernen exclusivamente al nivel del receptor. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, preferiblemente el compuesto ((+)-1), pueden utilizarse como estándar para evaluar el potencial de especificidad de las isoformas de PR de ligandos PR adicionales. De acuerdo con ello, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en kits diagnósticos o científicos para determinar la capacidad de otros compuestos para activar selectivamente la transcripción de isoformas de PR. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también para identificar células específicas de isoformas de PR que pueden ser necesarias para ciertas aplicaciones 65 diagnósticas o científicas.

Con relación a los detalles del ensayo *in vitro* para progestinas que tengan especificidad de isoforma de PR como se utiliza más adelante en el Ejemplo 5 de esta memoria, se hace referencia al documento WO 02/054064 que se

incorpora en esta memoria por referencia. El documento WO 02/054064 describe en particular el modo en que se obtienen células transfectadas establemente con plásmidos que expresan PR-A o PR-B, el modo en que se detecta la transcripción de PR-A y PR-B, y el modo en que pueden identificarse dichos ligandos PR que exhiben especificidad de isoforma de PR. Adicionalmente, como se ha mencionado arriba, el documento WO 02/054064 describe también un ensayo de escrutinio para ligandos PR selectivos de tejido.

Por lo que respecta a un proceso para preparar un compuesto de la fórmula general (I)

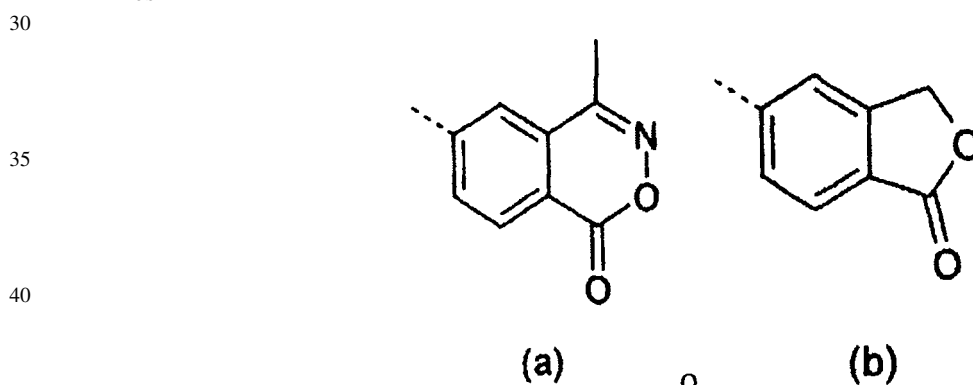


en donde

25 R_1 y R_2 son independientemente uno de otro -H o -F,

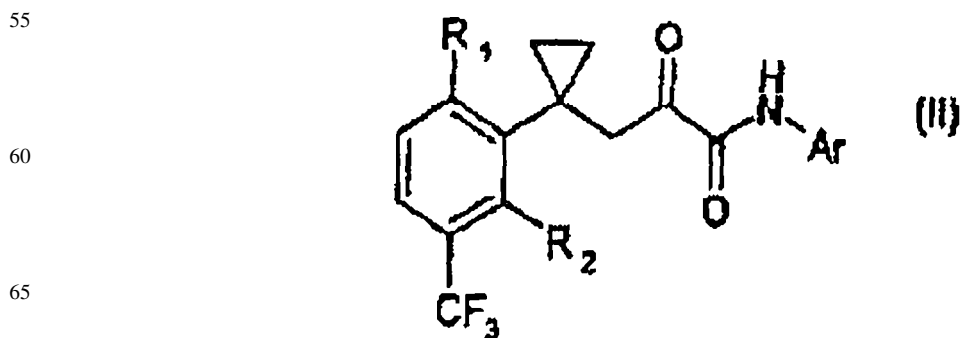
R_3 es $-CH_3$ o $-CF_3$, y

Ar es



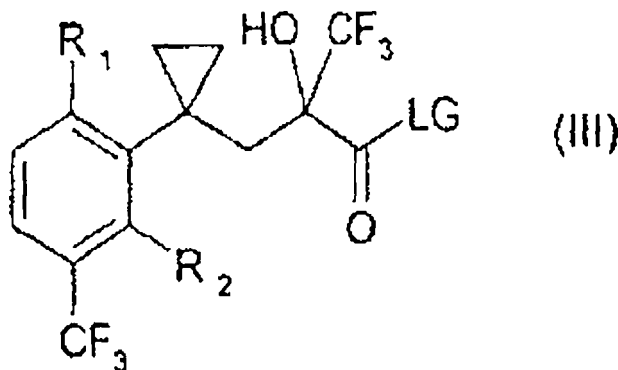
45 o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos, dicho proceso es análogo al proceso descrito v.g. en el documento WO 98/54159 para obtener la clase más amplia de compuestos descritos en esta memoria. Sin embargo, dado que los compuestos de la presente invención son nuevos con respecto a los compuestos descritos en el documento WO 98/54159, se reseñan a continuación varias rutas de síntesis diferentes para obtener las progestinas de la presente invención. Una descripción detallada de la preparación de los compuestos (1), (2), (3) y (4) se da en los Ejemplos 1a), 1b), 1c) y 1d), respectivamente.

Un primer método para obtener los compuestos de la fórmula general (I) como se ha definido arriba parte de un compuesto de la fórmula general (II)



en donde los sustituyentes R_1 , R_2 y Ar se definen como se ha explicado arriba para la fórmula general (I). Un compuesto de fórmula general (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general CF_3-SiMe_3 o $CF_3-Si(R^x)_3$, en donde R^x es alquilo C_1 a C_4 , en presencia de un catalizador, o con un compuesto metilado metálico, v.g. un reactivo de tipo Grignard o un alquil-litio, para formar un compuesto de la fórmula general (I). Como catalizadores, pueden utilizarse sales fluoruro o sales básicas tales como carbonatos alcalinos (véase J. Am. Chem. Soc. 111, 1989, 393).

Adicionalmente, pueden obtenerse también compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención a partir de compuestos de la fórmula general (III)



en donde R_1 y R_2 se definen como se ha explicado arriba para la fórmula general (I) y LG es un grupo lábil, tal como -Cl o -Br o un sustituyente tosilato. Un compuesto de fórmula general III se hace reaccionar con un compuesto Ar-NH-R', en donde Ar es como se define arriba para la fórmula general (I) y R' es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo C_1 a C_5 . En ciertas circunstancias, el sustituyente R' puede tener que ser eliminado posteriormente. El compuesto de fórmula general (III) puede formarse también como producto intermedio, por ejemplo, el mismo puede ser un cloruro de ácido formado en una etapa intermedia a partir de un ácido carbónico correspondiente.

El patrón de sustitución en el anillo fenilo en la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención y que lleva los sustituyentes R_1 , R_2 y -CF₃ se obtiene de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para sustitución selectiva en un anillo aromático.

La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los ejemplos que siguen, los cuales, sin embargo, no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de progestinas de fórmula general (I)

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

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

Se añaden 8,15 ml de N,N'-dimetilimidazolidinona a una temperatura de -70°C en atmósfera de gas inerte en el transcurso de 10 minutos a 78 ml de una solución 2M de diisopropilamido de litio (tetrahydrofurano/heptano/etilbenceno). Después de 15 min, se añaden 10,6 g de (2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-acetonitrilo. Después de 10 min a -20°C, se añaden 20,3 ml de 1,2-dicloroetano (nota: es también posible hacer reaccionar (2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-acetonitrilo con 1,2-dibromoetano y Cs₂CO₃), y la mezcla se agita a -20°C durante 2 horas y durante 16 horas a la temperatura ambiente. A continuación se enfría la mezcla por medio de hielo y se añaden una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava luego dos veces con solución saturada de cloruro de amonio y dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se destila mediante un aparato de tubo de bolas.

Rendimiento: 8,7 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo, p.e. 140°C/0,04 hPa.

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

Se disuelven 8,5 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo en 60 ml de tolueno. A -70°C, se añaden 56 ml de hidruro de diisobutilaluminio 1M disuelto en tolueno, en el transcurso de 45 min. Después de 4 horas, a -78°C, se añaden gota a gota 120 ml de acetato de etilo. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente y se

ES 2 280 766 T3

lava tres veces con ácido sulfúrico 2N y una sola vez con agua. La fase de acetato de etilo se seca luego sobre sulfato de sodio y se cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 5+1).

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

Ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico

A una solución de 5,0 g de éster etílico de ácido 2-dietilfosfeno-2-etoxiacético en 40 ml de tetrahidrofurano, se añaden 10 ml de una solución 2M de diisopropilamiduro de litio en tetrahidrofurano/heptano/tolueno en el transcurso de 20 min bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agita durante 30 min a 0°C. En el transcurso de 30 min, se añade gota a gota una solución de 4 g de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído en 30 ml de tetrahidrofurano a 0°C. Después de 20 horas a la temperatura ambiente, se añade ácido sulfúrico 2N a la mezcla, se extrae luego la misma con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se disuelve en 50 ml de etanol y se saponifica con 33 ml de una solución 2M de hidróxido de sodio.

Rendimiento: 5,2 g del ácido, que se calienta a reflujo junto con 180 ml de ácido sulfúrico 2N durante varias horas con agitación enérgica. Después de extracción con acetato de etilo y lavado con agua, se obtienen 4,6 g de ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico como un aceite amarillo.

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

A -10°C, se añaden 0,84 ml de cloruro de tionilo a 2,9 g de ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico en 15 ml de dimetilacetamida. La mezcla se agita durante 30 min a -10°C y durante 1 hora a 0°C, después de lo cual se añade a 1,95 g de 5-aminoftalida (o, viceversa, puede añadirse 5-aminoftalida a la mezcla). Después de 16 horas a la temperatura ambiente, se añaden ácido clorhídrico 2M y acetato de etilo, se lava la fase orgánica hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 1+1) y recristalización en diisopropil-éter, se obtienen 2,4 g de 5-{3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxopropionilamino}-ftalida (p.f. 168°C).

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

Se disuelven 2,7 g de 5-{3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxopropionilamino}-ftalida en 15 ml de dimetilformamida; se añaden 4,25 ml de trifluorometil-trimetilsilano y 972 g de carbonato de cesio bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar la mezcla durante 18 horas a la temperatura ambiente, se añaden 6,5 ml de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agita durante 1 hora. Después de la adición completa de agua se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 3+2), se obtienen 760 mg del material de partida como fracción 1 y 880 mg de (±)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((+)-1) (p.f. 158°C) como fracción 2.

Separación de los enantiómeros del compuesto ((+)-1)

La mezcla de enantiómeros del compuesto ((+)-1) se separa por cromatografía sobre un soporte quirál (CHIRAL-PAK AD[®], obtenido de DAICEL) y hexano/etanol: 97+3 como una fase líquida; rendimiento de racemato 2,4 g):

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

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

b) *Preparación de (±), (-) y (+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona((±)-, (+)-, (-)-2)*

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

Preparación a partir de (2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-acetoneitrilo análogamente a la preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo (cf. Ejemplo la)). P. e. 120°C/0,04 hPa.

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

Preparación a partir de 1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo análogamente a la preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído (cf. Ejemplo la)).

ES 2 280 766 T3

Ácido 3-[1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico

Preparación a partir de 1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído análogamente a la preparación de ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico (cf. Ejemplo 1a). P. f. 177°C (degradación).

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

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

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

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

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

Los enantiómeros (+) y (-) se separan como se describe en el Ejemplo 1a). La separación produce:

(-)-6-{2-Hidroxi-3-(1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil)-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((-)-2) como primera fracción; p. f. 171-173°C, $\alpha_D = -115,2^\circ$ (c = 0,5 en cloroformo), y

(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((+)-2) como segunda fracción; p. f. 168-173°C.

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

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

Se añaden 1,8 ml de cloruro de tionilo a -10°C a 6,0 g de ácido 3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico (preparado como se describe en el documento WO 98/54159) en 60 ml de dimetil-acetamida. La mezcla se agita durante 30 min a -10°C y durante 1 hora a 0°C y se añade luego a 5 g de 6-amino-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona. Después de 16 horas a la ambiente, se separan las fases entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Después de cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano y acetato de etilo (10-20%) como fase líquida, se obtienen 6,78 g de 6-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona (p.f. 136-139°C).

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

Se disuelven 215 mg de 6-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona en 7,5 de tetrahidrofurano seco. Bajo enfriamiento con hielo, se añaden 0,32 ml de una solución 3M de bromuro de metil-magnesio en éter. Después de 30 min a 0°C, se vierte la mezcla de reacción sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Después de cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano y acetato de etilo (0-20%) como fase líquida, se obtienen 80 mg del material de partida como fracción 1 y se obtienen 95 mg de 6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((±)-3), p.f. 75-76°C) como fracción 2.

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

Los enantiómeros (+) y (-) se separan como se describe en el Ejemplo 1a) para el compuesto ((+)-1). La separación proporcionó:

(-)-6-{2-Hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metilpropionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((-)-3) como primera fracción; p. f. 129-130°C, $\alpha_D = -54,8$ (c = 0,5 en cloro-formo), y

(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metilpropionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((+)-3) como segunda fracción; p. f. 132-135°C, $\alpha_D = +55,2$ (c = 0,5 en cloro-formo).

ES 2 280 766 T3

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

5 *1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo*

Preparación a partir de (2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-acetoniitrilo análogamente a la preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo (cf. Ejemplo la)). P. e. 120°C/0,04 hPa.

10 *1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído*

Preparación a partir de 1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbonitrilo análogamente a la preparación de 1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído (cf. Ejemplo la)).

15 *Ácido 3-[1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico*

Preparación a partir de 1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil-carbaldehído análogamente a la preparación de ácido 3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico (cf. Ejemplo la). P. f. 177°C (degradación).

20 *5-[3-[1-(2-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino]ftalida*

Preparación a partir de ácido 3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propiónico y 5-aminoftalida análogamente a la preparación de 5-[3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionilamino]-ftalida (cf. Ejemplo la)). P. f. 157-158°C.

25 *((±)-5-[2-Hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino]-ftalida ((±)-4)*

30 Análogamente a la preparación del compuesto ((±)-1) en el Ejemplo la), se obtiene ((±)-5-[2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino]ftalida ((±)-4) a partir de 5-[3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-oxo-propionil-amino]-ftalida. P. f. 212-214°C.

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

Los enantiómeros (+) y (-) se separan como se describe en el Ejemplo la) para el compuesto ((±)-1). La separación produjo:

40 (-)-5-[2-Hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino]-ftalida ((-)-4) como primera fracción; p. f. 165-166°C, $\alpha_D = -115,5^\circ$ (c = 0,5 en cloro-formo), y

(+)-5-[2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino]-ftalida ((+)-4) como segunda fracción; p. f. 164-166°C.

45 **Ejemplo 2**

Ensayo In Vivo sobre la Actividad Progestágena - Inhibición de la Ovulación

50 Antes de iniciar del tratamiento, se observaron dos ciclos menstruales de ratas hembra (peso: 190 a 210 g). Únicamente se utilizan para el ensayo subsiguiente animales que tienen un ciclo regular de 4 días. Comenzando en el metoestro, se administra el compuesto de ensayo durante 4 días (días 1 a 4) y se controla el ciclo posteriormente.

55 Para aplicación subcutánea, los compuestos de ensayo se disuelven en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1+9, v/v) y se administra la dosis diaria en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal.

Para aplicación peroral, se suspenden los compuestos de ensayo en un líquido portador (85 mg de Myrj[®] en 100 ml de solución de NaCl al 0,9% p/v) y se administra la dosis diaria en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal.

60 *Evaluación*

65 El día 4, después de la aplicación del compuesto de ensayo, aquellos animales que tienen estro o metoestro se ovariectomizan bajo anestesia con éter en un solo lado. Se realizan preparaciones de las trompas y se investigan los mismos respecto a óvulos por medio de un microscopio. El día 5, todos los animales (intactos y parcialmente ovariectomizados) se sacrifican con dióxido de carbono, se preservan las trompas y se analizan de los mismos modo. Se determina luego, como porcentaje, en cuantos animales se ha inhibido la ovulación.

ES 2 280 766 T3

Las Tablas 1-a y 1-b siguientes muestran claramente que en las ratas hembra adultas, el compuesto ((+)-1) inhibía eficazmente la ovulación por supresión de la secreción de LH. La Tabla 1-a demuestra que el valor CE_{50} para ((+)-1) es $45 \mu\text{g}/\text{kg}$. De acuerdo con ello, debe considerarse este compuesto que exhibe una potente actividad progestacional. Una comparación con la progestina estándar R5020 (promegestona) reveló que, *in vivo*, el compuesto ((+)-1) es una de las progestinas más potentes identificadas hasta ahora, dado que tiene un factor de efectividad (mayor) de 1 a 2 en comparación con R5020 (véase la Tabla 1-b).

TABLA 1-A

Dosis [$\mu\text{g}/\text{kg}$] de ((+)-1)	% Inhibición	CE_{50} [$\mu\text{g}/\text{kg}$]
0	0	45
10	0	
30	14	
100	100	

TABLA 1-B

	R5020 (= estándar)	((+)-1)	((+)-1) (factor comparado con R5020)
Inhibición de la ovulación (rata) [CE_{50}]	0,06 mg/kg	0,04 mg/kg	1-2

Ejemplo 3

Ensayo in Vivo sobre la Selectividad Mama/Útero

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

El objeto de este ensayo es evaluar el efecto de las progestinas sobre el desarrollo de la glándula mamaria, en particular sobre la formación de yemas terminales en la glándula mamaria en las ratas sensibilizadas con estrógenos. Las progestinas junto con otras hormonas (prolactina, estrógenos, glucocorticoides, hormonas de crecimiento, etc.) inducen proliferación y diferenciación del epitelio glandular mamario. En particular, aquéllas están implicadas en la morfogénesis de yemas alveolares y terminales, los sitios de producción y secreción de proteínas lácteas en el lumen ductal.

Con objeto de determinar los efectos de las progestinas de ensayo de acuerdo con la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1), en la diferenciación y proliferación de la glándula mamaria, ratas hembra prematuras (Wistar Han, SPF) se ovariectomizan a la edad de 21 días, 4 a 6 días antes del comienzo del tratamiento. Los animales se tratan durante 6 días con estrógeno estándar (estrona (E1), $70 \mu\text{g}/\text{kg}$) y la progestina de ensayo ((+)-1) (volumen de aplicación: $0,1 \text{ ml}/50 \text{ g}$ de peso corporal; vehículo: benzoato de bencilo/aceite de ricino (1+4 v/v); subcutáneo). Los grupos de control son, v.g.: vehículo, estrona sin progestina, y estradiol junto con una progestina conocida, v.g. R5020 (promegestona). Después del tratamiento de 6 días, se sacrifican los animales con dióxido de carbono.

Para la tinción del montaje completo, se afeitan los animales en la región mamaria inguinal abdominal izquierda, que se corta del cuerpo junto con la piel. Para los análisis histológicos/inmunohistoquímicos, se corta la glándula mamaria inguinal abdominal derecha del cuerpo junto con el tejido conectivo adherido a ella y se fija en formalina al 3,7% en PBS (solución salina tamponada con fosfato; sin $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$).

ES 2 280 766 T3

Tinción del montaje completo

Las preparaciones se fijan durante una noche en alcohol/formalina de acuerdo con el método de Tellyesniczky (véase más adelante). A continuación se extirpan del cutis el tejido de la glándula mamaria y el subcutis adherido al mismo y se fijan de nuevo las preparaciones durante una noche. Los pasos ulteriores son como sigue: etanol 70%: 1,5 horas; acetona: 3 x 1,5 horas; acetona: toda una noche; isopropanol: 1,5 horas; etanol 96%: 2 horas; hematoxilina-hierro: 3 horas; agua VE: primer lavado de las preparaciones y a continuación 2 x 0,5 horas; etanol 70%: toda una noche; etanol 80%: 1,5 horas; etanol 96%: 1,5 horas; isopropanol: 1,5 horas. Las preparaciones se llevan luego a cápsulas Petri y se dejan en tolueno durante aproximadamente 1 hora, es decir hasta que las mismas han dejado de flotar. A continuación se tratan las preparaciones con aceite de madera de cedro (Merck, no. 1.06965). Los tiempos de incubación anteriores son tiempos mínimos y pueden prolongarse. En particular, la incubación en etanol al 70% después de la fijación puede prolongarse hasta al menos 2,5 semanas.

Preparación de las soluciones necesarias para la tinción del montaje completo:

- a) Alcohol-formalina de acuerdo con Tellyesmiczky: formaldehído al 37%: 81,8 ml, etanol 70%: 1636 ml, ácido acético glacial (que se añade inmediatamente antes de la utilización): 81,8 ml (total: 1800 ml).
- b) Solución madre de hematoxilina: hematoxilina (Merck, no. 1.15938): 10 g, etanol 96%: 100 ml. La solución debe mantenerse durante 48 horas a 37°C antes de su utilización. La misma puede mantenerse en un sitio oscuro durante un tiempo prácticamente ilimitado.
- c) Solución hematoxilina-hierro para utilización: solución madre de hematoxilina (filtrada): 15,2 ml, etanol 96%: 1374 ml, $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (s.4): 91,1 ml, HCl 1 mol/l: 220 ml (total: 1700 ml); ajuste a un pH de 1,25 con NaOH 2 mol/l.
- d) Solución de $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$: $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (Merck, no. 1.03943): 1,07 g, agua VE: 90,2 ml, HCl: 37%: 0,92 ml (total: 91,1 ml).

Por medio de un aumento de 40 veces, se cuentan las yemas terminales cerca del pezón en dirección de la cola. El área a investigar debe ser aproximadamente 1,8 mm². Para preparaciones bien diferenciadas, esta área puede reducirse, contándose al menos 250 yemas. Después del recuento, se calcula el número de yemas por 1 mm².

Evaluación

Se cuenta el número de yemas terminales y alveolares por mm² ± la desviación estándar (DE). Se determina el efecto progestágeno de una progestina de ensayo, o bien como valor umbral para la formación de yemas terminales y alveolares (véase Fig. 3) (es decir, la concentración a la cual se reconoce un efecto progestágeno significativo por primera vez), o bien como la dosis equieficente que se requiere para alcanzar una diferenciación igual a 0,3 mg/kg del compuesto de referencia promegestona (R5020) (véase Fig. 1). Con relación a los datos representados en Fig. 1, las diferencias entre los diversos grupos de ensayo se ensayan por ANOVA (método de Dunn). En Fig. 3, las diferencias entre los grupos se ensayan por medio del ensayo t frente al grupo de control de estrona. Tanto en Fig. 1 como en Fig. 3, los asteriscos indican una diferencia significativa.

Imunohistoquímica con MIB-5 (de acuerdo con C. Gerlach et al., Lab. Invest. 1997, 77(6), 697-698, con modificaciones)

Para una evaluación más detallada de la proliferación del epitelio mamario, se tiñen las células con el marcador de proliferación MIB-5 como sigue (véase Fig. 2): se fijan las glándulas mamarias en formaldehído al 4%/PBS durante 24 h y se incrustan en parafina. Se extienden secciones de 4 µm en portaobjetos, se desparafinan, se tratan con microondas durante 10 min en tampón de citrato de pH 6,0 y se lavan con PBS. Los portaobjetos se bloquean luego con 3% H₂O₂/metanol durante 15 min, Blockingkit (Vektor, no. SP-2001) durante 10 min y suero de rata (Sigma, no. S-7648) diluido en relación 1:2 en PBS durante 30 min para reducir la tinción inespecífica y se lavan en PBS. Los portaobjetos se incuban durante 1 hora con el anticuerpo monoclonal MIB-5 (Dianova, no. Dia-5055), que es específico para el antígeno de rata Ki-67 (diluido en relación 1:200 en PBS/0,2% BSA). A continuación, se lavan dos veces los portaobjetos en PBS/0,2% TWEEN 20, se incuban con anticuerpos secundarios anti-ratón biotinilados de rata (Dianova, no. 425-066-100), se diluyen en relación 1:200 con PBS/0,2% de TWEEN durante 1 hora y se lavan de nuevo dos veces en PBS/0,2% TWEEN 20, después de lo cual se realiza una incubación con complejos avidina-biotina-peroxidasa (Vecstain Elite ABC Kit no. PK-6100) durante 1 hora. Se realiza la tinción por medio de diaminobencidina (Zymed Substrate Kit). Todos los pasos se realizan a la temperatura ambiente.

Evaluación

Con objeto de caracterizar un compuesto de ensayo, se determina el porcentaje de células del epitelio mamario teñidas con MIB-5. La Figura 2 muestra el porcentaje de células epiteliales positivas a MIB-5 ± la desviación estándar (DE). Las diferencias entre los grupos se ensayan por el ensayo ANOVA (ensayo t de Bonferroni). Los asteriscos en Fig. 2 indican una diferencia significativa (p < 0,05). Los resultados de los ensayos se exponen con mayor detalle más adelante en c).

ES 2 280 766 T3

b) *Ensayo de mantenimiento de la gestación en la rata*

En las ratas, la castración induce la terminación de la gestación. Las progestinas (combinadas con estrógenos) son capaces de mantener la gestación en los animales castrados. Sin embargo, el grado de mantenimiento de la gestación en las ratas castradas es óptimo únicamente en un intervalo de dosis definido. Por tanto, las dosis tanto mayores como menores inducen generalmente un efecto más débil. El tratamiento acompañante con dosis definidas de estrona (E₁) aumenta el efecto de mantenimiento de la gestación de las progestinas.

Ratas gestantes (Wistar Han, SPF) de 190 a 220 g (5 a 8 animales por dosis) se ovariectomizan el día 8 de la gestación, 8 horas después de la primera administración de la sustancia. Desde el día 8 al día 14, las ratas se tratan diariamente con la progestina de ensayo en combinación con una dosis estándar de E₁. Un día después, se sacrifican los animales con dióxido de carbono. Para cada animal, se determina el número de fetos vivos y muertos de acuerdo con los latidos del corazón de los embriones. En el caso de úteros vacíos, se determina el número de sitios de implantación por medio de tinción con una solución de sulfuro de amonio al 10%.

Formulación y aplicación de las progestinas de ensayo y estrona

Aplicación s.c. (subcutánea): La progestina de ensayo se disuelve en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1 + 4 v/v), y se administra la dosis diaria en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal.

Aplicación p.o. (peroral): Se suspende la progestina de ensayo en un líquido portador (85 mg de Myrj[®] en 100 ml de solución de NaCl al 0,9% p/v), y se administra la dosis diaria en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal.

Aplicación i.p. (intraperitoneal): Se disuelve la progestina de ensayo en propilenglicol y se carga en bombas osmóticas en miniatura (tipo 2001, 1,00 μ l/h, 7 días), que se colocan en la cavidad abdominal de la rata.

La dosis estándar de estrona es 0,005 mg/kg de peso corporal s.c. y se disuelve en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1,4 v/v).

Evaluación

Se determina el mantenimiento de la gestación por animal [%], el mantenimiento de la gestación por dosis (mediana de los valores individuales) y el valor CE₅₀ (dosis para la cual se mantiene la gestación en el 50% de los animales; 100% corresponde a los animales de control que no están ovariectomizados). Los resultados del ensayo se exponen con mayor detalle más adelante en c).

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

Los resultados siguientes (Tabla 2) se han obtenido en el bioensayo sobre los efectos proliferantes/diferenciadores en el epitelio mamario de la rata (tinción del montaje completo) descrito en a) anteriormente, y en el ensayo de mantenimiento de la gestación descrito en b) anteriormente para el compuesto más preferido de acuerdo con la presente invención, es decir (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionilamino}-ftalida ((+)-1) en comparación con la progestina estándar R5020 (promegestona).

La Tabla 2 muestra la dosis de progestina de ensayo (R5020 o ((+)-1)) necesaria por kg de peso corporal (rata) para alcanzar el valor CE₅₀ en el ensayo de mantenimiento de la gestación y la dosis requerida en el bioensayo sobre proliferación/diferenciación del epitelio mamario (rata; tinción del ensayo entero). “Dosis-equivalente” significa que la columna del centro muestra la dosis de ((+)-1) necesaria para alcanzar el mismo efecto alcanzado v.g. con 0,3 mg/kg de R5020. La columna última de la derecha muestra el factor en que la progestina de ensayo ((+)-1) difiere de la progestina estándar R5020 con respecto a su actividad en ambos ensayos. Los pares diferentes de valores incluidos para el ensayo sobre la diferenciación/proliferación del epitelio mamario proceden de tres ensayos diferentes realizados independientemente. La mediana de los valores individuales da como resultado un factor (véase la última columna de la izquierda) de aprox. 1.

ES 2 280 766 T3

TABLA 2

	R5020 (= estándar)	((+)-1)	((+)-1) (factor comparado con R5020)
5 10	Mantenimiento de la gestación (rata) [CE ₅₀]	0,1 mg/kg/d	0,12 mg/kg/d 8
15 20	Glándula mamaria, tinción del montaje completo (rata) [dosis equi-eficiente]	0,3 mg/kg/d 0,3 mg/kg/d 0,1 mg/kg/d	0,6 mg/kg/d 0,9 mg/kg/d 0,03 mg/kg/d aprox. 1
25	Glándula mamaria, tinción del montaje completo (rata) [valor umbral]		0,1 mg/kg/d

30 La progestina preferida de acuerdo con la presente invención, compuesto ((+)-1), induce un aumento dependiente de la dosis de yemas terminales y alveolares, con una dosis equieficente a 0,3 mg/kg/d de promegestona de 0,6 mg/kg/d (Fig. 1).

35 Adicionalmente, el valor umbral para ((+)-1) para la inducción de yemas terminales y alveolares es 100 µg/kg/d (véase Fig. 3). Es interesante que existe una disminución dependiente de la dosis de células positivas a MIB-5 con concentraciones crecientes de ((+)-1) (Fig. 2). Fig. 2 demuestra además que 0,3 mg/kg/d de promegestona exhiben ~42% de células positivas a MIB-5, mientras que 1 mg/kg/d de ((+)-1) exhibe ~12% de células positivas a MIB-5.

40 Considerados en su conjunto, estos resultados indican que ((+)-1) exhibe aproximadamente la misma actividad sobre la glándula mamaria que el compuesto de referencia promegestona. Es muy notable que a dosis en las cuales se mantiene plenamente la gestación (véase Tabla 2), no puede observarse efecto alguno sobre la formación de yemas terminales y alveolares (Fig. 3, Tabla 2). Así, ((+)-1) exhibe actividad selectiva de tejido sobre el útero *versus* la glándula mamaria. Esta disociación a favor de la actividad uterotrópica es al menos de 6 veces. Adicionalmente, existe una corrección inversa de la dosis de ((+)-1) y la inducción de la proliferación de la glándula mamaria.

45 Los resultados anteriores indican claramente que el compuesto preferido de acuerdo con la presente invención, (+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida ((+)-1), es muy potente en el mantenimiento de la gestación, mientras que sus efectos de proliferación/diferenciación sobre el epitelio mamario son extremadamente bajos cuando se comparan con la progestina estándar R5020: Comparado con R5020, el compuesto ((+)-1) es 8 veces más potente en lo que respecta al mantenimiento de la gestación, pero tiene aproximadamente la misma potencia que R5020 en la glándula mamaria. Estos resultados demuestran de modo espectacular que el compuesto ((+)-1) es un modulador selectivo de los efectos mediados por PR de acuerdo con la presente invención, en el sentido de que aumenta los efectos mediados por PR (mantenimiento de la gestación) en el útero, es decir, el primer tejido diana seleccionado de acuerdo con la presente invención, con relación a los efectos mediados por PR (proliferación/diferenciación de la glándula mamaria) en la mama, es decir, el segundo tejido diana seleccionado del acuerdo con la presente invención. En particular, como se ha indicado arriba, cuando se administra el compuesto ((+)-1) en una cantidad que es suficiente para el mantenimiento de la gestación, no se observa efecto alguno en la glándula mamaria (véase Tabla 2 y Fig. 3). Así pues, este compuesto es particularmente adecuado para uso en contracepción, HRT y en el tratamiento de los trastornos ginecológicos que se han reseñado anteriormente en la sección "Descripción Detallada de la Invención". La progestina preferida de acuerdo con la presente invención, compuesto ((+)-1), es especialmente adecuada para uso en anticonceptivos orales exentos de estrógenos.

60 Los resultados anteriores obtenidos para el compuesto ((+)-1) con relación a su perfil de actividad disociado útero/mama no sólo demuestran que este compuesto es sumamente adecuado como progestina específica de tejido de acuerdo con la presente invención para las indicaciones y aplicaciones mencionadas en la sección "Descripción Detallada de la Invención", sino que demuestran también la viabilidad del concepto de que la especificidad de isoforma de PR de los ligandos PR está conectada con la especificidad de tejido de los ligandos PR, véase el documento WO

ES 2 280 766 T3

02/054064. Adicionalmente, los resultados muestran que las progestinas específicas de tejido, en particular las progestinas selectivas útero/mama de acuerdo con la presente invención pueden identificarse por identificación de progestinas que son selectivas de isoformas PR, es decir, PR-A *versus* PR-B. Los resultados anteriores demuestran específicamente que las progestinas con selectividad para PR isoforma A comparada con PR isoforma B como se demuestra más adelante en el Ejemplo 5 aumentan selectivamente los efectos mediados por PR en el útero con respecto a los efectos mediados por PR en la mama a dosis adecuadas para el mantenimiento de la gestación (véase anteriormente la Tabla 2). No obstante, debe entenderse que la selectividad PR-A *versus* PR-B (que ha sido determinada para las progestinas de acuerdo con la presente invención como se demuestra en el Ejemplo 5 más adelante) no da exclusivamente como resultado selectividad útero/mama (como se ha confirmado arriba para las progestinas de la presente invención), sino que puede estar implicada cualquier otra selectividad de tejido diana de progesterona y cualquier otra modulación selectiva de los efectos mediados por PR basados en los efectos mediados por isoformas de progesterona.

Ejemplo 4

15 *Ensayo In Vivo sobre Actividad Progestacional - Transformación Endometrial en el Conejo*

El ensayo se realiza en conejos hembra juveniles (blancos de Nueva Zelanda, de 30 a 35 días de edad; obtenidos de Schriever, Alemania). Desde los días 1 al 4, se sensibilizan todos los conejos con 5,0 g/kg/día de 17 α -estradiol (s.c., 0,5 ml/kg/día) a fin de inducir la proliferación del endometrio. Desde el día 7 al 10, se aplica el compuesto de ensayo por vía oral (p.o., 0,5 ml/kg/día) a dosis de 0,001, 0,01 y 0,1 mg/kg/día. Un grupo que recibe únicamente vehículo después de la sensibilización con estradiol sirve como control negativo. Un segundo grupo que recibe únicamente progesterona a fin de inducir la diferenciación endometrial después de sensibilización con estradiol se utiliza como control positivo. Para estudiar la actividad progestágena de ((+)-1), que es el compuesto más preferido de acuerdo con la presente invención, un grupo de tratamiento recibe únicamente el compuesto ((+)-1) después de la sensibilización con estradiol.

Evaluación

30 Se realiza la autopsia el día 11. Como parámetro para la actividad progestágena, se determina el índice McPhail (es decir, el grado de diferenciación) por medio de microscopía óptica (registros: 1 a 4; 1 = ausencia de diferenciación glandular, 4 = diferenciación máxima).

35 Como se demuestra más adelante en la Tabla 3, el compuesto preferido de acuerdo con la presente invención, compuesto ((+)-1), es muy potente en el ensayo de transformación endometrial en el conejo (ensayo de Clauberg). Se determina una potencia idéntica para ((+)-1) después de aplicación tanto subcutánea como oral. Así pues, el compuesto ((+)-1) debe considerarse como sumamente activo cuando se administra por vía oral.

TABLA 3

Modo de Aplicación	((+)-1) [mg/kg]	Índice de McPhail	Valor Umbral [mg/kg]
Subcutáneo (s.c.)	0,001	1,0	0,001-0,01
	0,01	2,7	
	0,1	3,8	
Oral (p.o.)	0,001	1,2	0,001-0,01
	0,01	2,5	
	0,1	3,0	

Ejemplo 5

60 *Ensayo In Vitro sobre la Especificidad de Isoforma PR-A/PR-B*

De acuerdo con los aspectos octavo y noveno de la presente invención, las progestinas de fórmula general (I), a pesar de incluir el compuesto 5-[3-{1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil}-2-hidroxi-2-trifluorometilpropionilamino]-ftalida excluido de los aspectos primero, segundo, tercero, cuarto y sexto de la invención, son útiles para activar selectivamente la transcripción de PR-A con respecto a la transcripción de PR-B, es decir que las progestinas de la presente invención no activan preferiblemente la transcripción de PR-B, al menos no en el mismo grado que la transcripción de PR-A. De acuerdo con ello, estas progestinas son útiles para activar selectivamente los efectos mediados por PR-A

ES 2 280 766 T3

con respecto a los efectos mediados por PR-B, es decir, estos compuestos no influyen preferiblemente en los efectos mediados por PR-B. En lo que sigue, se describe un ensayo *in vitro* para determinar si una cierta progestina es selectiva para PR-A o PR-B. Se demuestra también más adelante que, de acuerdo con este ensayo *in vitro*, las progestinas de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención son agonistas selectivos de PR-A. Detalles adicionales en relación con el comportamiento de este ensayo, en particular con respecto a la preparación de las células transfectadas con PR-A y PR-B, pueden encontrarse en el documento WO 02/054064, que se incorpora en esta memoria por referencia.

El método para escrutinio en cuanto a las progestinas específicas de isoforma de PR de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo con células SK-N-MC primeras y segundas transfectadas de manera estable con un plásmido que expresa las hPR-A (primeras células) o las hPR-B (segundas células) y el gen informador LUC enlazado al promotor MTV hormonalmente sensible.

Las células se cultivan en Medio Esencial Mínimo con Sales de Earl (S-MEM, sin L-glutamina; Gibco BRL, no. 21090-022), complementado con 10% de suero de ternero fetal (FBS), penicilina 100 U/estreptomicina 100 $\mu\text{g/ml}$ (Biochrom, no. A2213), L-glutamina 4 mmol/l (Gibco, BRL no. 25030-024), piruvato de sodio 1 mmol/l (Biochrom, no. L0473) y 1x aminoácidos no esenciales (Biochrom, no. K0293) a una temperatura de 37°C y en una atmósfera que contiene 5% de dióxido de carbono.

Para el ensayo de transcripción, se siembran las células en cápsulas de 96 pocillos (2 x 10⁴ células/cápsula) y se cultivan en medio como se ha descrito arriba, con la excepción de que el FCS se reemplaza por un FCS liberado de materias volátiles con 3% de carbón vegetal. 48 horas más tarde, se ponen en contacto las células con los compuestos de ensayo prediluidos. Para la determinación de la actividad agonista, se cultivan las células en presencia de concentraciones crecientes (10⁻⁶ hasta 10⁻¹¹ mol/l) de las progestinas de ensayo. Como control positivo para la inducción del gen informador, se tratan las células con 10⁻⁶ hasta 10⁻¹¹ mol/l de R5020 (promegestona). Como control negativo para la inducción del gen informador, se cultivan las células en etanol al 1%.

Después de incubación con las progestinas de ensayo durante 24 horas, se retira el medio y se lisan las células con 20 μl del tampón de lisis (Sistema de Ensayo de Luciferasa E 153A; Promega) y con agitación de la placa durante 10 min. Después de adición de 30 μl de reactivo luciferasa (Sistema de Ensayo de Luciferasa E 151A + 152A; Promega) dentro de 30 segundos por placa, se determina la actividad del producto del gen informador de luciferasa en los lisados de células por medio de un luminómetro de placas Microlite ML 3000 Microtítulo (Dynatech) en modo cíclico.

La evaluación de la respuesta da la eficacia [%], y la evaluación de los valores CE₅₀ da la potencia [nM]. El cálculo de la actividad agonista se realiza como sigue:

La actividad LUC [%] para los datos puntuales medidos se calcula como sigue:

$$\text{Actividad LUC relativa [\%]} = 100 \times \frac{\text{respuesta } 10^{-6} \text{ a } 10^{-11} \text{ mol/l compuesto de ensayo} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

donde

CI = 100% estimulación (R5020, 10⁻⁷ mol/l)

y CO = 0% estimulación (etanol, 1%).

Así pues, la eficacia [%] se calcula de acuerdo con:

$$\text{Eficacia [\%]} = 100 \times \frac{\text{respuesta } 10^{-7} \text{ mol/l compuesto de ensayo} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

La potencia [nM], es decir el valor CE₅₀, se determina gráficamente.

Algunos resultados de eficacia alcanzados para diferentes progestinas de acuerdo con la presente invención se presentan más adelante en la Tabla 2. Estos resultados demuestran claramente la selectividad de las progestinas de la presente invención, en particular el compuesto ((+)-1) para PR isoforma A. Así pues, estas progestinas son capaces de activar selectivamente la transcripción de PR-A con respecto a la transcripción de PR-B. Asimismo, estas progestinas son capaces de aumentar selectivamente los efectos mediados por PR-A con respecto a los efectos mediados por PR-B. Por tanto, mientras que la técnica anterior se esforzaba por conseguir progestinas más potentes, la presente invención proporciona progestinas altamente selectivas de isoforma del receptor de progesterona, en particular de la isoforma A del receptor de progesterona, adecuadas para direccionamiento selectivo hasta ciertos tejidos u órganos deseados, preferiblemente para activación selectiva de los efectos mediados por PR en el tejido uterino con respecto a los mediados por PR en el tejido mamario.

ES 2 280 766 T3

TABLA 4

	Eficacia de agonismo de PR-A [%]	Eficacia de agonismo de PR-B [%]	Δ de eficacia de agonismo de (A-B)
(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometilpropionilamino}-ftalida, ((+)-1)	88,7	25	64
(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometilpropionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((+)-2)	99,2	67,5	32
(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metil-propionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona ((+)-3)	94	71	23
(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometilpropionilamino}-ftalida ((+)-4)	100	82	18

40 Ejemplo 6

Actividad antiuterotrópica en la rata

45 Los compuestos con actividad estrogénica inducen el crecimiento del útero, dando como resultado un aumento del peso uterino. Dichos compuestos inducen también un cambio característico del aspecto del epitelio endometrial como se indica por un aumento en la altura epitelial. Los moduladores de PR contrarrestan la actividad estrogénica por inducir el aumento de peso uterino y la proliferación de células epiteliales. A este efecto se hace referencia a veces como efecto “antiestrogénico funcional”.

50 Para ensayar la actividad antiuterotrópica de la progestina más preferida de acuerdo con la presente invención, es decir, el compuesto ((+)-1), se tratan durante 3 días ratas ovariectomizadas con 0,3 μg/kg/d de estradiol (E2) y adicionalmente con dosis crecientes de ((+)-1) (véase Fig. 4). Cada grupo de ensayo representado en Fig. 4 está constituido por 10 ratas, con la excepción de un grupo (véase, Fig. 4, diagrama inferior, 150 μg/kg de ((+)-1)), indicado por “#”, que está constituido por 9 ratas.

55 *Evaluación*

60 Los cambios en el peso uterino, la altura luminal epitelial y el estado de proliferación celular y queratinización del frotis vaginal sirven como parámetros para la actividad estrogénica. En combinación con ((+)-1), las disminuciones en la ganancia de peso uterino estimulada por el estrógeno y la altura luminal epitelial son parámetros para la actividad antiestrogénica (véase Fig. 4).

65 Para el grupo de referencia (tratado con estradiol (E2)), la estimulación del peso uterino y la altura luminal epitelial en comparación con el control de vehículo se calculó como sigue:

$$\frac{\text{Peso medio (compuesto de referencia)}}{\text{peso medio (control de vehículo)}} \times 100\% = \% \text{ estimulación}$$

ES 2 280 766 T3

5 En el ensayo antiestrogénico, la inhibición del peso uterino o la altura luminal epitelial en comparación con el efecto observado con el compuesto de referencia (estradiol) se calculó como sigue:

$$\frac{\text{Peso medio (compuesto de ensayo)} - \text{peso medio (control vehículo)}}{\text{peso medio (compuesto ref.)} - \text{peso medio (control vehículo)}} \times 100\% = \% \text{ estimulación}$$

10 Para el análisis estadístico, se calculó el intervalo de confianza del 95% utilizando un soporte lógico que fue desarrollado por el Departamento de Bioestadística de Schering AG. Los asteriscos indican una diferencia significativa ($p < 0,05$).

15 *Discusión*

((+)-1), cuando se administra en combinación con estradiol, tiene un efecto antiestrogénico funcional acusado en términos de inhibición dependiente de la dosis de la ganancia de peso uterino y la altura de las células epiteliales como se muestra en la Figura 4. Una dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ de ((+)-1) exhibe un efecto sub-máximo. El efecto máximo se observa con una dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$.

20 En conclusión, ((+)-1) es un modulador PR con actividad antiestrogénica funcional potente. La actividad antiuterotrópica de ((+)-1) ocurre en la misma gama de dosis que su actividad de mantenimiento de la gestación (valor CE_{50} , 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$). Estos resultados demuestran la alta potencia progestágena que es exhibida por ((+)-1) en el útero.

25 El valor umbral de la progestina ((+)-1) para la formación de las yemas terminales y alveolares en la glándula mamaria es muy alto (véase Figura 3 y Tabla 2), mientras que los efectos sobre el útero pueden observarse ya a una concentración muy baja de ((+)-1) (véase v.g. el Ejemplo 6 y la Figura 4) demostrando el efecto disociado del compuesto de esta invención en la mama *versus* el útero.

30

35

40

45

50

55

60

65

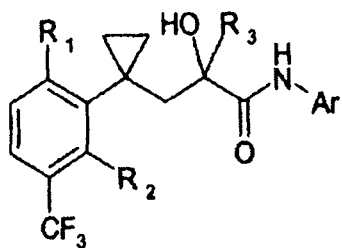
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

10

15



(I)

20 en donde

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro -H o -F,

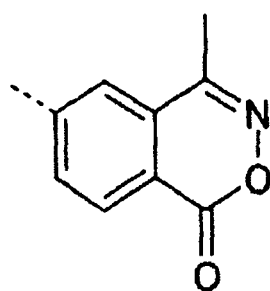
25

R₃ es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es

30

35



(a)

o

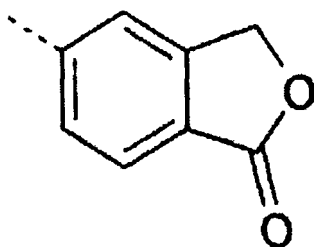
45

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro -H o -F,

R₃ es -CH₃, y Ar es

50

55



(b)

60

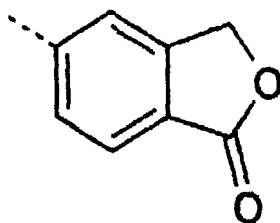
65

o

R₁ es -H y R₂ es -F, R₁ es -F y R₂ es -H, R₁ y R₂ son -F,

5 R₃ es -CF₃, y Ar es

10



15

(b)

20

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

2. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:

5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida,

(+)-5-(2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino)-ftalida,

30

(-)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida,

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

35

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

40

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

6-{2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-ciclo-propil]-2-metilpropionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

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

45

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

5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida,

50

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida,

(-)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida,

55

6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

60

(-)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metilpropionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

65

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

ES 2 280 766 T3

(-)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metilpropionilamino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

3. Un compuesto de las reivindicaciones 1 y 2, que es

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida,

10 (+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 3.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la cual el compuesto es

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida o

20

(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 4 ó 5, en donde el compuesto que se define en las reivindicaciones 1 a 3 está presente en una cantidad tal que la dosis diaria es 0,01 a 2 mg.

30 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que comprende adicionalmente 17α -etinil-estradiol u otro componente estrogénico.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual el 17α -etinil-estradiol u otro componente estrogénico está presente en una cantidad tal que la dosis diaria es 0,01 a 0,05 mg.

35 9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en terapia.

10. Un compuesto como se define en la reivindicación 3, que es:

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida o

40

(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en terapia.

45

11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10 para uso en control de la fertilidad, terapia de reemplazamiento hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos.

50 12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10 para uso en el tratamiento del síndrome premenstrual, dismenorrea, endometriosis, mioma o hemorragia uterina disfuncional.

13. Una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 para uso en terapia.

55 14. Una composición farmacéutica que comprende

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida o

60

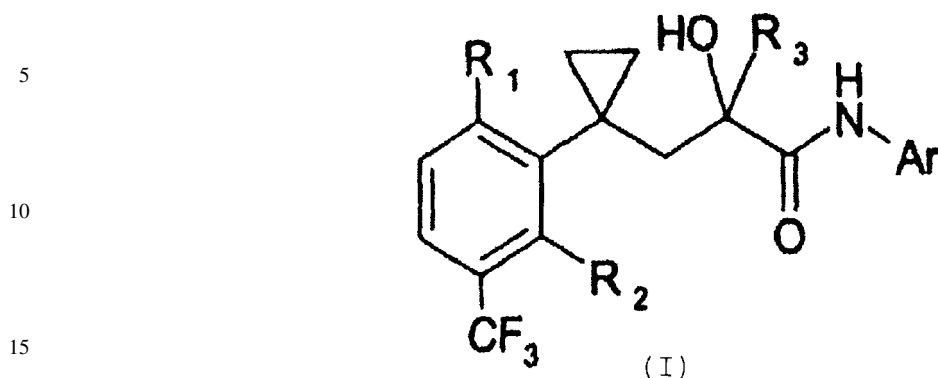
(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en terapia.

65 15. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14 para uso en control de la fertilidad, terapia de reemplazamiento hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14 para uso en tratamiento del síndrome premenstrual, dismenorrea, endometriosis, mioma o hemorragia uterina disfuncional.

17. Uso de un compuesto de la fórmula general (I)



en donde

20 R_1 y R_2 son independientemente uno de otro -H o -F,

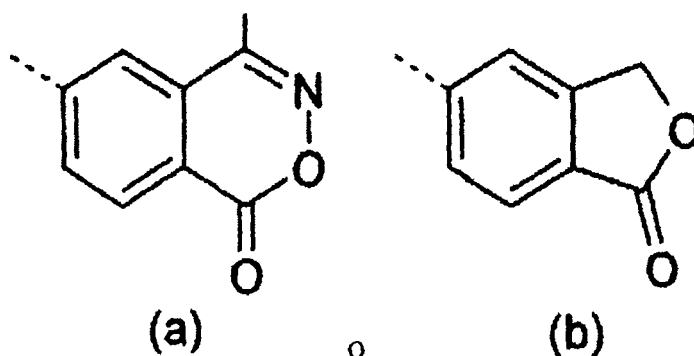
R_3 es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es

25

30

35



40 o un derivado farmacéuticamente aceptable o análogo de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la modulación selectiva de los efectos mediados por el receptor de progesterona en un primer tejido seleccionado con respecto a un segundo tejido seleccionado.

45 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el primer tejido seleccionado es tejido uterino y el segundo tejido seleccionado es tejido mamario.

19. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 17 ó 18 para la mejora selectiva de los efectos mediados por progesterona en tejido uterino con respecto a los efectos mediados por progesterona en tejido mamario.

50 20. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el medicamento está destinado a utilización en control de la fertilidad, terapia de reemplazamiento hormonal o el tratamiento de trastornos ginecológicos.

55 21. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el medicamento está destinado a utilización en tratamiento del síndrome premenstrual, dismenorrea, endometriosis, mioma o hemorragia uterina disfuncional.

60 22. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 para la mejora selectiva de los efectos antiproliferativos en el útero con respecto a la proliferación y diferenciación del tejido mamario.

23. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en donde el compuesto es

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida o

65 (+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

ES 2 280 766 T3

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

24. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, en donde el medicamento está destinado a administración por vía oral.

25. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en donde el compuesto que se define en la reivindicación 1 está presente en una cantidad tal que la dosis diaria es 0,01 a 2 mg.

26. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, en donde el medicamento comprende adicionalmente 17α -etnil-estradiol u otro componente estrogénico.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el 17α -etnil-estradiol u otro componente estrogénico está presente en una cantidad tal que la dosis diaria es 0,01 a 0,05 mg.

28. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 26 ó 27, en donde las dosis diarias del compuesto que se define en la reivindicación 1 y el 17α -etnil-estradiol u otro componente estrogénico a administrar varían independientemente una de otra a lo largo del ciclo menstrual femenino.

29. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 como anticonceptivo.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual el compuesto es:

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida o

(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

31. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 29 ó 30, en donde el anticonceptivo debe administrarse por vía oral.

32. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en donde el anticonceptivo es un anticonceptivo oral exento de estrógenos.

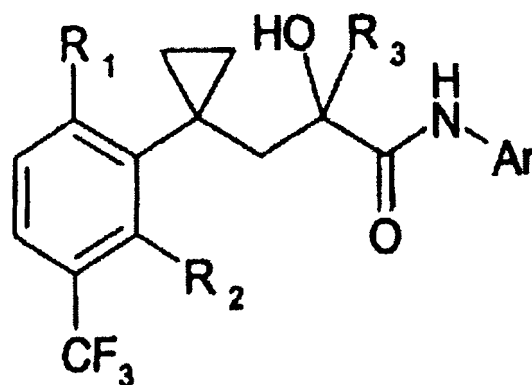
33. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, en donde el compuesto que se define en la reivindicación 1 debe administrarse en una cantidad tal que la dosis diaria es 0,01 a 2 mg.

34. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31 y 33, en donde el compuesto que se define en la reivindicación 1 está acompañado por 17α -etnil-estradiol u otro componente estrogénico.

35. El uso de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el 17α -etnil-estradiol u otro componente estrogénico debe administrarse en una cantidad tal que la dosis diaria es 0,01 a 0,05 mg.

36. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31 y 33 a 35, en donde las dosis diarias del compuesto que se define en la reivindicación 1 y el 17α -etnil-estradiol u otro componente estrogénico a administrar varían independientemente una de otra a lo largo del ciclo menstrual femenino.

37. Uso de un compuesto de la fórmula general (I)



(I)

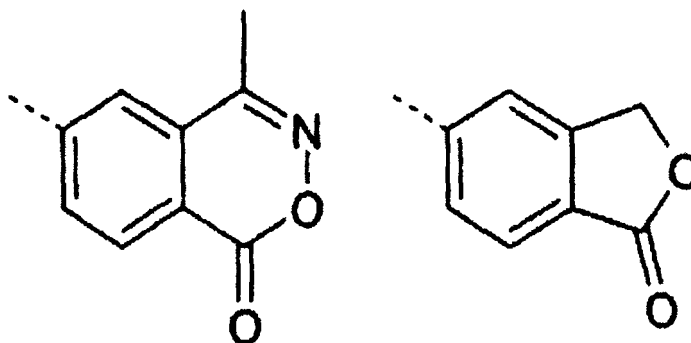
en donde

R_1 y R_2 son independientemente uno de otro -H o -F,

5 R_3 es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es

10



15

20

25

(a)

o

(b)

30

o un derivado o análogo de los mismos farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para activación selectiva de la transcripción del receptor de progesterona isoforma A con respecto a la transcripción del receptor de progesterona isoforma B.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual el compuesto es

35

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida o

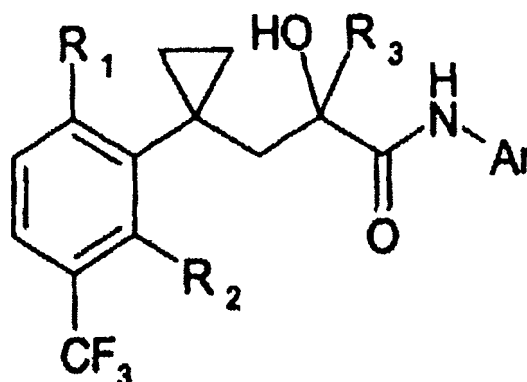
(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

40

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

39. Uso de un compuesto de la fórmula general (I)

45



50

55

60

(I)

en donde

65

R_1 y R_2 son independientemente uno de otro -H o -F,

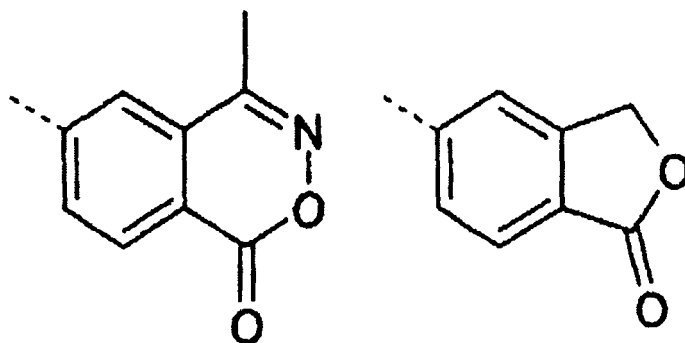
R_3 es -CH₃ o -CF₃, y

Ar es

5

10

15



(a)

o

(b)

20

25

o un derivado o análogo de los mismos farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el aumento selectivo de los efectos mediados por el receptor de progesterona isoforma A con respecto a los efectos mediados por el receptor de progesterona isoforma B.

40. El uso de acuerdo con la reivindicación 39, en el cual el compuesto es

(+)-5-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-ftalida o

30

(+)-6-{2-hidroxi-3-[1-(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-trifluorometil-propionil-amino}-4-metil-2,3-benzoxazin-1-ona,

o un derivado o análogo farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

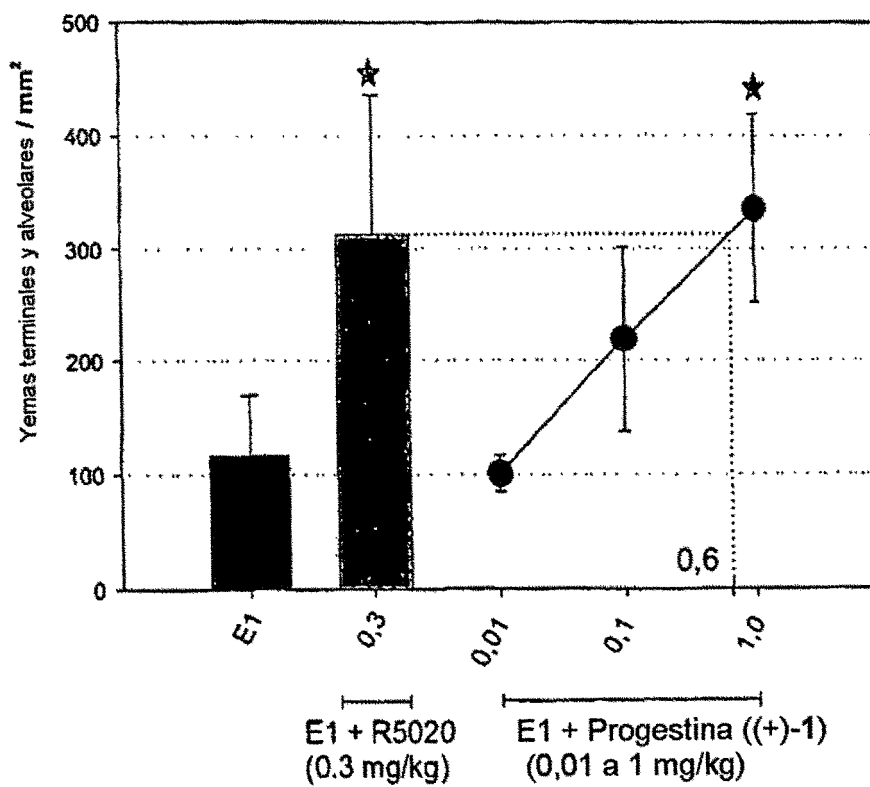


FIG. 2

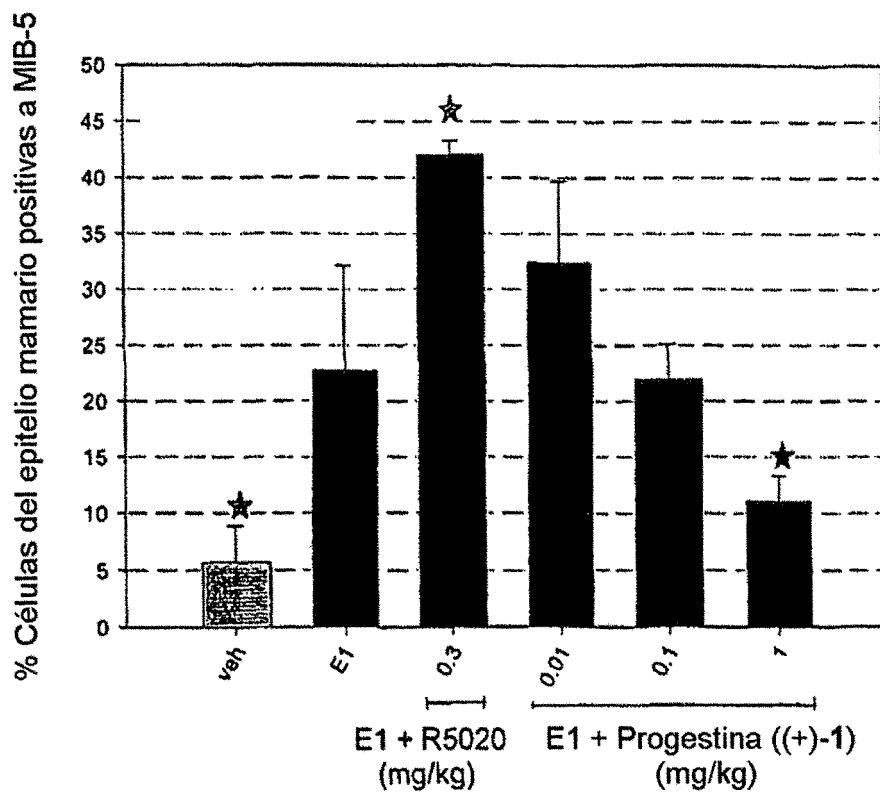


FIG. 3

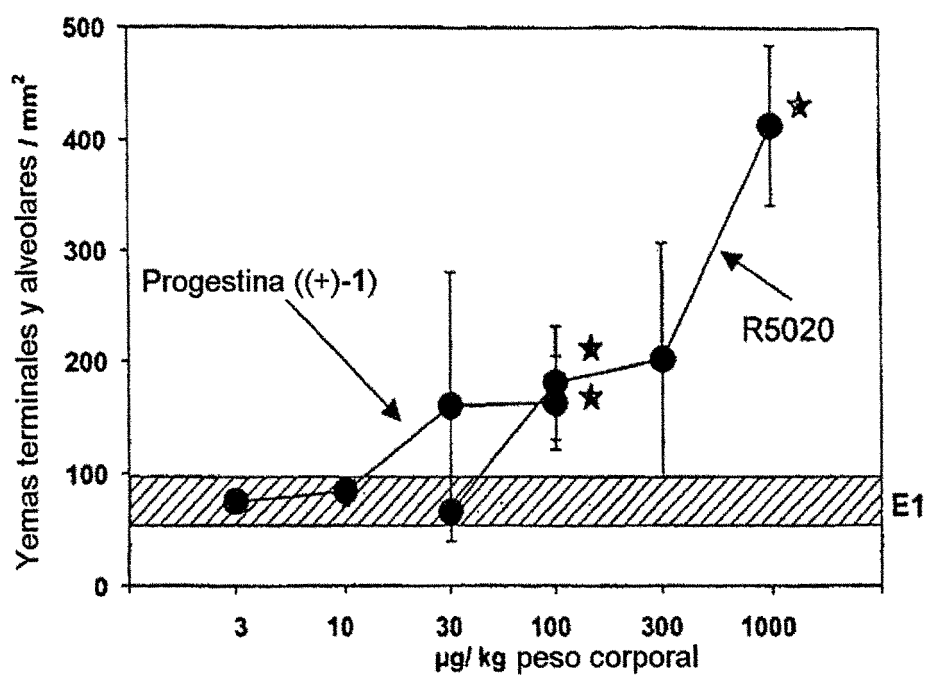


FIG. 4

