



(51) МПК
C07D 265/02 (2006.01)
C07D 307/88 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2004130430/04**, **10.03.2003**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.03.2003

(30) Конвенционный приоритет:
11.03.2002 EP 02005530.7
11.03.2002 US 60/363,044

(43) Дата публикации заявки: **10.08.2005**

(45) Опубликовано: **10.01.2008 Бюл. № 1**

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **WO 98/54159 A1, 03.12.1998. WO**
02/10143 A1, 07.02.2002. SU 819102 A,
09.04.1981.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
11.10.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 03/02441 (10.03.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/075915 (18.09.2003)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, ЕВРОМАРКПАТ, пат.пов. И.А.Веселицкой,
рег. № 11

(72) Автор(ы):

ШМЕЕС Норберт (DE),
ЛЕМАНН Манфред (DE),
ФУРМАНН Ульрике (DE),
МУН Петер (DE),
ХЕГЕЛЕ-ХАРТУНГ Криста (DE),
КЛОТЦБЮХЕР Михаэль (DE)

(73) Патентообладатель(и):

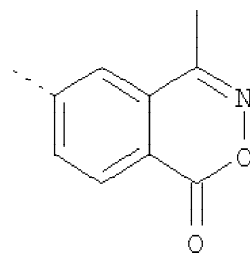
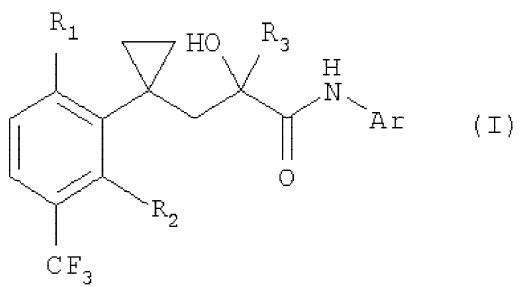
ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(54) **5-{2-ГИДРОКСИ-3-[1-(3-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛ)ЦИКЛОПРОПИЛ]ПРОПИОНИЛАМИНО}-**
ФТАЛИД И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ МОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ
В ОТНОШЕНИИ РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ КОНТРОЛЕ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ГОРМОНЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

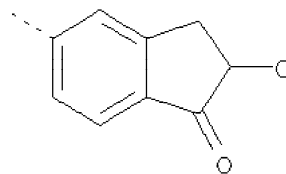
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению общей формулы (I), где R₁ и R₂ независимо друг от друга означают H или F, R₃ означает CH₃ или CF₃, а Ar означает структурные формулы (a) или (б). Изобретение относится к фармацевтической композиции, обладающей модулирующей активностью в отношении рецептора прогестерона, содержащей соединение формулы I и адьюванты, носители, разбавители. Соединения формулы I применяют для получения лекарственного средства, предназначенного для селективной модуляции процессов в тканях-мишенях, таких как матка/молочная железа, опосредованных

рецептором прогестерона, селективной активации транскрипции изоформы A рецептора прогестерона по сравнению с транскрипцией изоформы B рецептора прогестерона, селективного усиления процессов, опосредованных изоформой A рецептора прогестерона, по сравнению с процессами, опосредованными изоформой B рецептора прогестеронов, и в качестве контрацептива. Технический результат - соединение для применения в качестве лекарственного средства в гормонозаместительной терапии, для контроля репродуктивной функции. 6 н. и 29 з.п. ф-лы, 4 ил., 5 табл.



(a)



(b)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 265/02 (2006.01)*C07D 307/88* (2006.01)*A61K 31/365* (2006.01)*A61K 31/536* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004130430/04, 10.03.2003**(24) Effective date for property rights: **10.03.2003**(30) Priority:
11.03.2002 EP 02005530.7
11.03.2002 US 60/363,044(43) Application published: **10.08.2005**(45) Date of publication: **10.01.2008 Bull. 1**(85) Commencement of national phase: **11.10.2004**(86) PCT application:
EP 03/02441 (10.03.2003)(87) PCT publication:
WO 03/075915 (18.09.2003)Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, EVROMARKPAT, pat.pov. I.A.Veselitskoj,
reg. № 11

(72) Inventor(s):

ShMEES Norbert (DE),
LEMANN Manfred (DE),
FURMANN Ul'rike (DE),
MUN Peter (DE),
KhEGELE-KhARTUNG Krista (DE),
KLOTTsBJuKhER Mikhaeh'l' (DE)

(73) Proprietor(s):

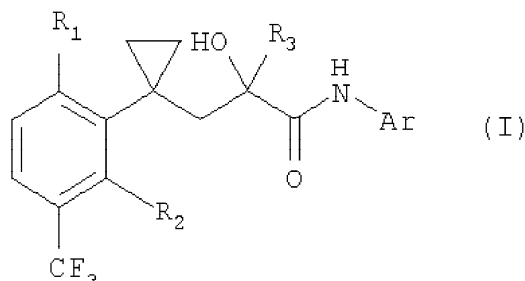
ShERING AKTsiENGEZEL'ShAFT (DE)

(54) **5-{2-HYDROXY-3-[1-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)CYCLOPROPYL]-PROPIONYLAMINO}-PHTHALIDE AND RELATED COMPOUNDS POSSESSING MODULATING ACTIVITY WITH RESPECT TO PROGESTERONE RECEPTOR FOR USING IN CONTROL OF REPRODUCTIVE FUNCTION AND HORMONE-SUBSTITUTION THERAPY**

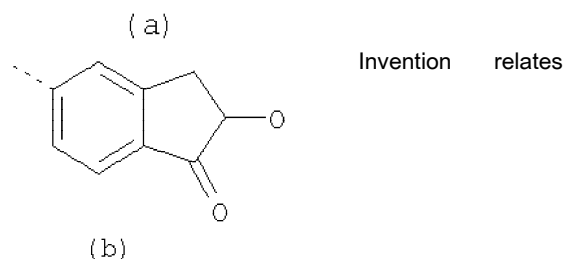
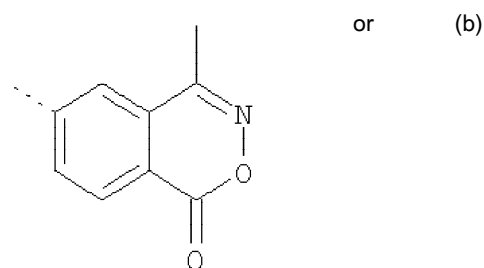
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to compound of the general formula (I)



wherein R_1 and R_2 mean independently of on another hydrogen atom (H) or fluorine atom (F); R_3 means $-CH_3$ or $-CF_3$; Ar means structural formulae (a)



also to a pharmaceutical composition possessing the modulating activity with respect to progesterone receptor and containing compound of

the formula (I), adjuvants, carriers and excipients. Compounds of the formula (I) are used in preparing a medicinal agent designated for selective modulation of processes in organ-targets mediated by progesterone receptor, such as uterus/breast and for selective activation of transcription of progesterone receptor isoform A as compared with transcription of progesterone receptor isoform B, selective enhancing processes mediated by progesterone receptor isoform A as

compared with processes mediated by progesterone receptor isoform B and as a contraceptive. Invention provides a compound using as a medicinal agent in hormone-substitution therapy and for control of reproductive function.

EFFECT: valuable medicinal and biological properties of compound and pharmaceutical composition.

45 cl, 4 dwg, 5 tbl, 6 ex

R U 2 3 1 4 2 9 9 C 2
6 2 4 1 9

R U 2 3 1 4 2 9 9 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к нестероидным прогестинам общей
5 формулы (I), а также к применению указанных соединений для селективной
модуляции процессов в различных тканях-мишенях, опосредованных рецептором
прогестерона, то есть к прогестинам, обладающим двойственным профилем
10 активности в различных тканях-мишенях, прежде всего разным профилем
активности в матке/молочной железе. Кроме того, настоящее изобретение
относится к применению указанных соединений, а также к способам
15 селективного усиления воздействия на матку, опосредованного рецептором

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

прогестерона, в отличие от воздействия на молочную железу, также опосредованного рецептором прогестерона. В связи с уникальной двойственной активностью и профилем селективности прогестинов по настоящему изобретению, изобретение относится также к применению указанных соединений для контроля репродуктивной функции, прежде всего для пероральной контрацепции, гормон-заместительной терапии и для лечения гинекологических нарушений. Прогестины по настоящему изобретению прежде всего пригодны для получения пероральных контрацептивов, не содержащих эстрогена.

Уровень техники

Прогестерон является уникальным репродуктивным гормоном и играет важную роль в репродуктивных тканях женского организма. Его основные мишени включают матку, яичники, молочную железу и систему гипоталамус-гипофиз. Кроме известного применения прогестинов для предупреждения беременности у женщин (например, пероральная контрацепция), прогестины, необязательно в сочетании с эстрогенами, широко применяются в гормон-заместительной терапии (HRT). Прогестины используются также при лечении некоторых гинекологических нарушений, например, дисменорреи, эндометриоза и дисфункционального кровотечения матки, вызванного гормональной недостаточностью или гормональным дисбалансом. В связи с некоторыми побочными действиями прогестинов или с перекрестной реакционной способностью в отношении других (непрогестероновых) рецепторов, в настоящее время чрезвычайно актуальной является разработка нового поколения прогестинов с улучшенным профилем активности. Кроме того, прогестины с новым профилем активности необходимы в связи с развитием таких областей медицины, как онкология.

Недавно в WO 98/54159 описаны нестероидные прогестины с чрезвычайно высоким сродством к рецептору прогестерона, обладающие однако дополнительной андрогенной активностью. Такие прогестины не только пригодны для предупреждения беременности у женщин (FC) и HRT (необязательно в комбинации с эстрогенами), но и для контроля репродуктивной функции (FC) у мужчин, HRT у мужчин и для лечения андрологических синдромов.

В WO 00/32584 описаны специфические нестероидные глюкокортикоиды с четким различием между противовоспалительной активностью и метаболическим действием, причем их прогестагенное действие значительно ниже при наличии высокого сродства к рецептору прогестерона.

И наконец, в DE 10038639.3 описаны глюкокортикоиды, проявляющие высокое сродство к глюкокортикоидному рецептору и следовательно обладающие противовоспалительным действием, а также противоаллергенной, иммунодепрессивной и антипролиферативной активностью, и предназначенные для лечения заболеваний, включающих артрит, аллергии и т.п.

Однако, прежде всего в области FC и HRT у женщин существует крайняя необходимость в разработке прогестинов, обладающих низким сродством к другим гормональным рецепторам, но при этом обладающих высоко избирательным действием на рецепторы прогестерона (PR) в разных тканях-мишенях или в органах, таких, как молочная железа и репродуктивный тракт.

Существует необходимость прежде всего в прогестине двойного действия, обладающем антипролиферативным действием в ткани молочной железы и в то же время оказывающем благоприятное действие на эндометрий, поскольку известен ряд эпидемиологических исследований по взаимосвязи между частотой заболевания раком молочной железы и использованием комбинированной пероральной контрацепции или HRT, прежде всего при продолжительном применении (см., например, K.E. Malone и др., *Epidemiologic Reviews* 15, 80-97 (1993) и Standford и др., *Epidemiologic Reviews* 15, 98-107 (1993)). Несмотря на противоречивость и спорность представленных данных, имеются факты, свидетельствующие о том, что прием указанных средств в течение многих лет при определенных обстоятельствах может привести к повышению митотической активности нормальных эпителиальных клеток молочной железы.

Следовательно, в данном случае требуются прогестины с двойным профилем активности, то есть обеспечивающие благоприятное действие, например, антипролиферативное действие на молочную железу, и в то же время обладающие классическим прогестагенным действием на яичники и/или матку.

Сравнительно недавно предложены методы тестирования лигандов рецепторов прогестерона, обладающих тканеспецифичностью, см. WO 02/054064. Один из подходов к отбору лигандов рецепторов прогестерона (PR), обладающих двойным профилем активности, основан на том, что PR

экспрессируется в двух различных изоформах (PR-A и PR-B), которые способны активироваться независимо друг от друга соединениями, обладающими селективностью к PR-A или к PR-B.

Обе изоформы рецептора экспрессируются во всех исследованных органах-мишенях для прогестерона (например, молочная железа, матка). Однако, имеется строгое доказательство того, что при опосредовании ответной реакции на прогестерон изоформы PR-A и PR-B действуют по тканеспецифичному механизму. На модели нокаут-мышей, специфичных по изоформам, установлено, что PR-A и PR-B проявляют различное действие в одном и том же органе. С учетом этих данных можно предположить, что PR-B является наиболее чувствительным рецептором в отношении пролиферации и дифференциации в молочной железе, в то время как антипролиферативное действие прогестина на эпителий матки и овуляцию по всей вероятности опосредуется рецептором PR-A (B.Mulac-Jericevic, Science 289, 1751-1754 (2000), Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, June 2000).

Таким образом, изобретение, описанное в WO 02/054064, основано на новой теории о том, что лиганды PR, специфичные к одной из изоформ, могут проявлять тканеспецифичную модуляцию активности прогестина при гормональной терапии и контрацепции. Однако, в то время как в WO 02/054064 предлагается способ идентификации лигандов PR, потенциально специфичных к изоформам PR и/или тканеспецифичных лигандов, в настоящем изобретении предлагаются специфичные нестероидные прогестины, проявляющие высокую селективность в отношении изоформ PR, а также обладающие неожиданным двойственным действием на различные PR в органах-мишенях, прежде всего разным профилем активности в отношении матки/молочной железы.

Цели изобретения

Как указано выше, одной из целей настоящего изобретения является разработка новых прогестинов для использования при FC, HRT и при лечении гинекологических нарушений. Другой целью являются новые прогестины, пригодные для применения при получении пероральных контрацептивов, не содержащих эстрогенов. Существует прежде всего необходимость в новых прогестинах, оказывающих благоприятное действие на PR одних органов-мишеней, таких, как матка, и при этом не приводящие к усилению отрицательного действия на PR других органов-мишеней, такого действия, как

пролиферация/дифференциация эпителия молочной железы. Таким образом, существует необходимость в разработке новых прогестинов, обладающих двойственным профилем активности в отношении различных тканей- или органов-мишеней, предпочтительно прогестинов, специфичных к тканям матки/молочной железы.

Другой целью настоящего изобретения является разработка способа селективного модулирования прогестерон-опосредованных процессов в первой выбранной ткани, предпочтительно в ткани матки, в отличие от второй выбранной ткани, предпочтительно ткани молочной железы. Необходимо прежде всего разработать способ селективного усиления антипролиферативного действия в ткани матки, при этом следует исключить отрицательное действие, например, на пролиферацию и дифференциацию в ткани молочной железы.

Еще одной целью настоящего изобретения являются прогестины, селективные к изоформам PR (предпочтительно более селективные в отношении к PR-A, а не к PR-B). Необходимо также разработать способы селективной модуляции процессов, опосредованных изоформой PR, предпочтительно PR-A, а также способов селективной активации транскрипции изоформы PR, предпочтительно транскрипции PR-A.

Неожиданно оказалось, что все указанные цели достигаются по настоящему изобретению благодаря получению прогестинов общей формулы I, применению указанных прогестинов, а также благодаря способам модуляции процессов, опосредованных прогестероном, которые подробно описаны ниже.

Краткое описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, описанное ниже. Предпочтительным соединением по настоящему изобретению является (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид.

Вторым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I в отдельности (например, в пероральном контрацептиве, не содержащем эстрогенов), или необязательно в смеси с 17 α -этинилэстрадиолом или другим эстрогеном в качестве дополнительного компонента.

Третий объект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы I для применения в терапии.

Четвертый объект настоящего изобретению относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы I, для применения в терапии.

5
Пятым объектом настоящего изобретения является применение соединения
общей формулы I или фармацевтической композиции, включающей указанное
соединение, для получения лекарственного средства, предназначенного для
10 селективной модуляции процесса, опосредованного рецептором прогестерона, в
первой выбранной ткани, предпочтительно ткани матки, по сравнению со второй
выбранной тканью, предпочтительно тканью молочной железы, прежде всего для
15 применения при контроле репродуктивной функции, гормон-заместительной
терапии или лечении гинекологических нарушений.

Шестой объект настоящего изобретения относится к применению
соединения общей формулы I в качестве контрацептива, предпочтительно,
20 контрацептива, не содержащего эстрогенов, такого, как «таблетка прогестерона»
(POP).

Седьмым объектом настоящего изобретения является способ селективной
модуляции процесса, опосредованного рецептором прогестерона, в первой
25 выбранной ткани, предпочтительно ткани матки, по сравнению со второй
выбранной тканью, предпочтительно тканью молочной железы, прежде всего для
применения при контроле репродуктивной функции, гормон-заместительной
30 терапии или лечении гинекологических нарушений, причем способ включает
стадию введения субъекту соединения общей формулы I.

Восьмой объект настоящего изобретения относится к применению
35 соединения общей формулы I для получения лекарственного средства,
предназначенного для селективной активации транскрипции изоформы A
рецептора прогестерона по сравнению с транскрипцией изоформы B рецептора
прогестерона, а также для селективного усиления действия, опосредованного
40 изоформой A рецептора прогестерона, по сравнению с действием,
опосредованным изоформой B рецептора прогестерона.

Девятый объект настоящего изобретения относится к способу селективной
45 активации транскрипции изоформы A рецептора прогестерона по сравнению с
транскрипцией изоформы B рецептора прогестерона, а также к способу
селективного усиления действия, опосредованного изоформой A рецептора
50 прогестерона, по сравнению с действием, опосредованным изоформой B
рецептора прогестерона.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показано различие в стимуляции образования терминальных и альвеолярных концевых утолщений при действии соединения ((+)-1) по сравнению с действием стандартного прогестина, промегестона (R5020), после подкожного введения неполовозрелым самкам крысы с удаленными яичниками (эквивалентной дозы соединения ((+)-1), по сравнению с дозой 0,3 мг/кг R5020).

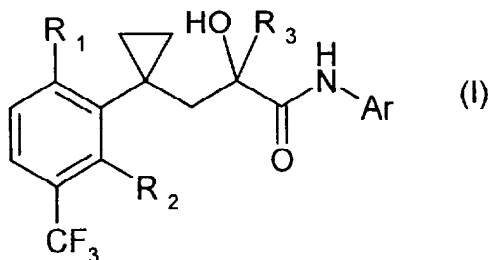
На фиг. 2 показана стимуляция пролиферации эпителия молочной железы, неполовозрелых самок крыс с удаленными яичниками при действии соединения ((+)-1) по сравнению со стандартным прогестином R5020 (окрашивание клеток маркером MIB-5).

На фиг. 3 показана стимуляция образования терминальных и альвеолярных концевых утолщений при действии R5020 (стандартный прогестин) и соединения ((+)-1) после подкожного введения неполовозрелым самкам крысы с удаленными яичниками (предельная величина).

На фиг. 4 показана антиэстрогенная активность соединения ((+)-1) на рост матки у крыс (масса влажной матки, масса сухой матки, толщина эпителия) по сравнению с контрольной группой животных, которым вводили эстрадиол.

Подробное описание изобретения

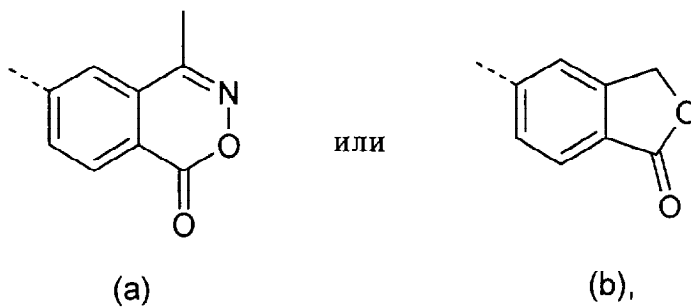
Первым объектом настоящего изобретения являются нестероидные прогестагенные соединения общей формулы I.



где R₁ и R₂ независимо друг от друга означают -H или -F,

R₃ означает -CH₃ или -CF₃, а

Ar означает



10 или их фармацевтически приемлемое производное или аналог, при условии, что соединение не означает 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропиониламино]фталид.

15 Термин «фармацевтически приемлемое производное или аналог» соединения общей формулы I, используемый в описании заявки (см выше), означает соединение, которое является производным и/или в основном аналогично соединению общей формулы I, указанному выше, биологическая

20 активность которого (in vitro и/или in vivo) также в основном идентична активности соединения общей формулы I, определенной количественным и/или качественными методами.

25 Поскольку соединения общей формулы I содержат асимметрический центр, эти соединения существуют в двух различных стереоизомерных (энантиомерных) формах. Таким образом, соединения по настоящему

30 изобретению можно получить в виде рацематов, то есть смесей энантиомеров (которые обозначают, например, (\pm)). Однако, соединения по настоящему изобретению можно получить в виде отдельных (+) или (-), т.е. в виде

35 правовращающего или левовращающего энантиомеров, например, при использовании энантиоселективного синтеза или стандартных методов разделения, описанных, например, ниже в примере 1. Предполагается, что (+)

40 или (-) энантиомеры, а также абсолютные конфигурации этих энантиомеров включены в объем изобретения.

Стандартные методы разделения известны специалистам в данной области. Например, рацематы разделяют на чистые изомеры хроматографией на

45 оптически активном носителе (например, на колонке Chiralpak ADTM). Более того, можно провести реакцию свободной гидроксильной группы (рацемических) соединений формулы I с оптически активной кислотой (например, α -

50 гидроксифенилуксусная кислота, камфорсульфоновая кислота или винная

кислота), при этом образуются диастереомерные эфиры, которые можно разделить фракционной кристаллизацией или хроматографией, а затем провести гидролиз с образованием оптически чистых энантиомеров.

Предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются соединения общей формулы I в форме (+)-энантиомера.

Примеры соединений общей формулы I включают следующие соединения: рацемат, (+) и (-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид (((±)-1), ((+)-1) и ((-)-1)),

рацемат, (+) и (-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он (((±)-2), ((+)-2) и ((-)-2)),

рацемат, (+) и (-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он (((±)-3), ((+)-3) и ((-)-3)),

рацемат, (+) и (-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид (((±)-4), ((+)-4) и ((-)-4)),

рацемат, (+) и (-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он (((±)-5), ((+)-5) и ((-)-5)) и

рацемат, (+) и (-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он (((±)-6), ((+)-6) и ((-)-6)).

Предпочтительными соединениями по настоящему изобретения прежде всего являются следующие соединения:

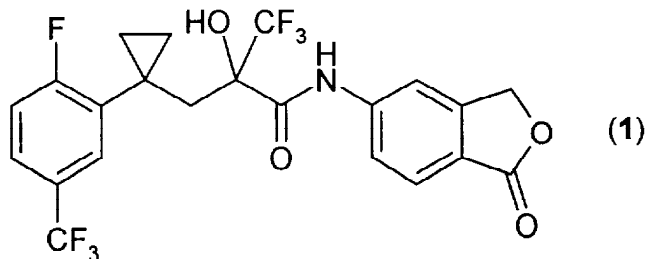
(((±)-1), ((+)-1) и ((-)-1),

(((±)-2), ((+)-2) и ((-)-2),

(((±)-3), ((+)-3) и ((-)-3),

(((±)-4), ((+)-4) и ((-)-4).

Наиболее предпочтительным соединением по настоящему изобретению является 5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифтор-метилпропиониламино}фталид, обозначенный в описании заявки, как соединение (1):



Как указано выше, наиболее предпочтительным является (+)-энантиомер 5-
 {2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметил-фенил)циклопропил]-2-
 трифторметилпропиониламино}фталида, обозначенный в описании заявки, как
 ((+)-1). Схема синтеза (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-
 трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталида
 ((+)-1), а также его физические свойства представлены в примере 1. Результаты
 испытаний этого соединения *in vitro* и *in vivo* описаны в примерах 2, 3, 4 и 5.

Полученные в указанных примерах данные свидетельствуют о том, что
 предпочтительный прогестин ((+)-1) по настоящему изобретению
 характеризуется идеальным профилем активности *in vitro* и *in vivo*. По
 результатам определения активности *in vitro* (см. примере 5) соединение ((+)-1)
 является селективным агонистом PR-A и проявляет более высокую
 специфичность к PR-A по сравнению с PR-B (подробное описание
 специфичности соединений по настоящему изобретению в отношении изоформ
 PR, представлено в восьмом и девятом объектах настоящего изобретения, как
 описано ниже). Установлено, что соединение ((+)-1) селективно активирует
 транскрипцию PR-A и таким образом селективно усиливает действие,
 опосредованное PR-A.

Результаты определения профиля активности соединения ((+)-1) *in vivo*
 свидетельствуют о том, что соединения обладает высокоизбирательной
 активностью. Более подробно, ((+)-1) проявляет чрезвычайно высокую
 активность в матке при сохранении беременности и в то же время чрезвычайно
 низкую активность в молочной железе, то есть ((+)-1) не активирует
 пролиферацию и дифференциацию клеток молочной железы (см. пример 3),
 прежде всего в диапазоне доз, обеспечивающих сохранение беременности.

Соединение ((+)-1) является одним из самых активных прогестинов,
 активность которых исследована *in vivo*. При испытании на ингибирование
 овуляции (см. пример 2) установлено, что соединение ((+)-1) обладает

активностью, по меньшей мере равной активности стандартного прогестина, R5020 (промегестона), использованного в данном эксперименте. При испытании на сохранение беременности у крыс (см. пример 3) установлено, что соединение ((+)-1) обладает приблизительно на порядок ($\times 10$) более высокой активностью по сравнению с левоноргестрелом (LNG). Более того, при испытании по Клаубергу (трансформация эндометрия у кролика, см. пример 4), наблюдается одинаковая прогестагенная активность соединения ((+)-1) как при подкожном, так и при пероральном введении. Указанные результаты свидетельствуют о том, что ((+)-1) проявляет чрезвычайно высокую активность при пероральном введении.

Более того, соединение ((+)-1) не проявляет андрогенной и антиандрогенной активности *in vivo*, хотя характеризуется умеренным сродством к андрогенному рецептору (AR). Отсутствие андрогенной и антиандрогенной активности *in vivo* подтверждается при испытании на крысах после орхиэктомии (изменения массы предстательной железы и семенных пузырьков). При испытании на сохранение беременности у крыс, показано, что даже в дозе, в 100 превышающей дозу, необходимую для сохранения беременности, соединение ((+)-1) не проявляет андрогенной активности. Кроме того, несмотря на чрезвычайно высокую сродство соединения ((+)-1) к глюкокортикоидному рецептору (GR), соединение не проявляет ни глюкокортикоидную, ни антиглюкокортикоидную активность *in vivo*, как показано в экспериментах по изменению массы тимуса. И наконец, поскольку соединение ((+)-1) обладает минимальным сродством *in vitro* к минералокортикоидному рецептору (MR) и эстрогеновому α -рецептору (α ER) *in vitro*, следует ожидать, что соединение не будет проявлять MR- или α ER-гормональную активность.

В связи с описанными выше активностью и действием соединение ((+)-1) рассматривается, как пример других соединений общей формулы I по настоящему изобретению.

Благодаря описанным выше благоприятным действиям новых прогестинов по настоящему изобретению, прежде всего (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталида, т.е. соединения ((+)-1), такие прогестины пригодны прежде всего для применения в качестве контрацептивов, прежде всего пероральных контрацептивов, не содержащих эстрогена, например, для получения таблеток прогестина (POP).

Вторым объектом изобретения является фармацевтическая композиция, включающая прогестин общей формулы I, описанной выше, при условии, что соединение не является 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-
5 гидроксид-2-трифторметилпропиониламино]фталидом. Предпочтительны фармацевтические композиции, содержащие предпочтительные соединения, указанные выше. Более предпочтительная фармацевтическая композиция по
10 настоящему изобретению включает 5-{2-гидроксид-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид (1), наиболее предпочтительно (+)-5-{2-гидроксид-3-[1-(2-фтор-5-
15 трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид ((+)-1).

В зависимости от требуемой области применения, например, от состояния, подлежащего лечению/воздействию, или в зависимости от способа введения, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению (если она не
20 используется в качестве не содержащего эстроген контрацептива, который является одним из предпочтительных вариантов применения прогестинов по настоящему изобретению) может содержать наряду с соединением общей формулы I, предпочтительно с соединением ((+)-1), эстрогеновый компонент. Например, в случае фармацевтической композиции, предназначенной для
30 (пероральной) контрацепции (которая подробно описана ниже), в качестве пригодных эстрагенов используют стандартные эстрогены, применяемые в комбинированной (пероральной) контрацепции. Несмотря на то, что можно
35 использовать любой природный эстроген (прежде всего эстриол или эстрадиол) или синтетический эстроген, стероидный или нестероидный, в данном случае предпочтительным эстрогеном, прежде всего для перорального введения,
40 является 17 α -этинилэстрадиол, а также сложные эфиры, простые эфиры и другие производные 17 α -этинилэстрадиола.

Кроме того, в комбинации с соединениями общей формулы I, предпочтительно с соединением ((+)-1), можно использовать эстратриен-3-
45 амидосульфат (WO 96/05216 и WO 96/05217), полученный из эстрадиола или этинилэстрадиола. В связи с этим пригодными также являются 14 α ,15 α -метиленстероиды, полученные из эстрана, прежде всего 14 α ,15 α -метилен-17 α -
50 эстрадиол, а также соответствующие 3-амидосульфат-производные.

При использовании в гормон-заместительной терапии (подробно описанной ниже) эстроген необязательно комбинируют с прогестином общей формулы I по
5 настоящему изобретению, предпочтительно с соединением ((+)-1), причем эстрогеном предпочтительно является эстрадиол, валерат эстрадиола или другие сложные эфиры эстрадиола, а также конъюгированные (природные, например, из лошади) эстрогены.

10 В фармацевтической композиции по настоящему изобретению соединение общей формулы I (как описано выше), предпочтительно соединение ((+)-1), и необязательно дополнительный эстрогеновый компонент, предпочтительно 17 α -
15 этинилэстрадиол, присутствует/присутствуют в (фармацевтически) эффективном количестве. Количество, предназначенное для введения (то есть «(фармацевтически) эффективное количество»), изменяется в широком
20 интервале и зависит от состояния, подлежащего лечению, от назначения, а также от способа введения. Такое количество равно любому требуемому эффективному количеству для конкретного лечения или применения. Термин «фармацевтически эффективное количество» известен специалистам в данной области.

25 Более подробно, пригодная фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, предназначенная для применения в любой области (т.е. для пероральной контрацепции, включая как комбинированные пероральные
30 контрацептивы, так и пероральные контрацептивы, не содержащие эстроген, например, таблетки прогестина, для HRT и лечения гинекологических нарушений, а также других заболеваний) в основном содержит суточную дозу
35 соединения общей формулы I, предпочтительно соединения ((+)-1), которая обычно составляет от 0,01 до 2 мг. Однако, дозы, пригодные для применения в особых специфических случаях описаны ниже.

40 В случае прогестина по настоящему изобретению, предпочтительно соединения ((+)-1), которое используется в фармацевтической композиции в качестве комбинированного перорального контрацептива в комбинации с
45 эстрогеновым компонентом, как указано выше, пригодная суточная доза для введения индивидууму составляет от 10 мкг до 100 мг. Предпочтительная суточная доза для введения индивидууму составляет от 10 мкг до 1 мг.

50 В случае прогестина по настоящему изобретению, предпочтительно соединения ((+)-1), которое используется в фармацевтической композиции в качестве перорального контрацептива, не содержащего эстроген, такого как

таблетки прогестина, не содержащие дополнительный эстрогеновый компонент, пригодная суточная доза для введения индивидууму составляет от 10 мкг до 1 мг, предпочтительно от 30 мкг до 300 мкг или от 10 мкг до 100 мкг, хотя можно использовать и более низкие дозы в диапазоне от 1 мкг до 10 мкг.

В случае прогестина по настоящему изобретению, предпочтительно соединения ((+)-1), которое используется в фармацевтической композиции для HRT, пригодная суточная доза для введения индивидууму составляет от 10 мкг до 10 мг, предпочтительно от 10 мкг до 1 мг (что соответствует 1/100 эквивалентной дозы ацетата медроксипрогестерона (МРА)), наиболее предпочтительно от 10 мкг до 100 мкг.

В случае прогестина по настоящему изобретению, предпочтительно соединения ((+)-1), которое используется в фармацевтической композиции для других областей применения, в отличии от контрацепции или HRT, то есть при лечении гинекологических нарушений, таких как предменструальный синдром (который проявляется в виде головной боли, признаков депрессии, водозадержания), дисменоррея, эндометриоз, миома или дисфункциональное кровотечение матки, количество для введения в основном соответствует диапазону, указанному выше для применения в области СОС, РОР и HRT, однако доза может отличаться от указанных величин в зависимости от ожидаемого действия.

В случае прогестина по настоящему изобретению, предпочтительно соединения ((+)-1), которое используется в фармацевтической композиции, содержащей эстрогеновый компонент, прежде всего 17 α -этинилэстрадиол, как описано выше, пригодная суточная доза эстрогенового компонента для введения индивидууму составляет (или соответствует эквивалентной дозе) от 0,01 мг до 0,05 мг, предпочтительно от 0,015 мг до 0,03 мг 17 α -этинилэстрадиола.

В случае прогестина по настоящему изобретению, прежде всего соединения ((+)-1), которое вводят в комбинации с эстрогеновым компонентом, предпочтительно с 17 α -этинилэстрадиолом, в качестве контрацептива, предпочтительно при комбинированной пероральной контрацепции (СОС), или при HRT, прогестин и эстроген можно вводить одновременно, например, в одной таблетке, или отдельно в соответствии с конкретной схемой лечения и даже различными способами введения, например, перорально и парентерально. При

контрацепции (например, при применении пероральных контрацептивов, не содержащих эстрогена), а также при HRT, суточные дозы прогестина по настоящему изобретению, как указано выше, предпочтительно соединения ((+)-1), и необязательно (в случае комбинированного перорального контрацептива) эстрогенового компонента, как указано выше, могут не изменяться в течение всего менструального цикла у женщин или могут изменяться (для каждого соединения независимо друг от друга) в течение менструального цикла у женщин, например, как при известной схеме приема, включающей двух- и более этапов повышения концентрации лекарственного средства, когда в течение менструального цикла концентрацию как прогестина, так и эстрогена повышают в два или более этапа. Более того, при последовательной схеме приема в начальный период цикла вводят один эстрогеновый компонент, а во второй период цикла вводят прогестин. Кроме того, в случае стандартной пероральной контрацепции введение прогестинов по настоящему изобретению, прежде всего соединения ((+)-1), и необязательно дополнительного эстрогенового компонента, как описано выше, можно прервать на x дней после периода приема $y = 28 - x$, если цикл составляет 28 дней, причем x может составлять, например, 7, 6, 5, 4 или менее дней, а y может соответственно составлять 21, 22, 23, 24 или более дней. В случае контрацептивов, не содержащих эстроген, таких как, например, РОР, можно не прерывать суточное введение прогестина по настоящему изобретению, прежде всего соединения ((+)-1).

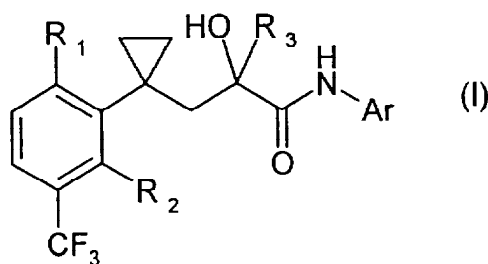
Фармацевтические композиции получают методами, известными в данной области техники, которые более подробно описаны ниже. С этой целью можно использовать обычные адьюванты и другие пригодные носители, разбавители, ароматизаторы и т.п. в зависимости от применяемого способа введения, а также от конкретных свойств активного соединения, таких как растворимость, биодоступность и т.п. Можно использовать носители и адьюванты, которые обычно используют в фармацевтике, косметической промышленности и родственных отраслях, как указано в энциклопедии Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, т.4, стр. 1-39 (1953); Journal of Pharmaceutical Sciences, т.52, стр. 918ff (1963); H.v.Czetsch-Lindenwald, «Hilfsstoffe fur Pharmazie und angrenzende Gebiete»; Pharm. Ind. 2, стр. 72ff (1961); Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Wurttemberg (1971).

Как описано выше, предпочтительным способом введения прогестинов общей формулы I, предпочтительно соединения ((+)-1), или фармацевтической композиции, включающей упомянутое соединение либо в отсутствие (такие как контрацептивы, не содержащие эстроген), либо в присутствии дополнительного эстрогенового компонента, такого как 17 α -этинилэстрадиол, является пероральный способ, например, таблетки, пилюли, драже, гелевые капсулы, гранулы, растворы, эмульсии или суспензии. Для получения фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения, соединения, пригодные для настоящего изобретения, как описано выше, можно смешивать с широко распространенными адъювантами и носителями, такими как, например, аравийская камедь, тальк, крахмал, сахара (такие как, маннит, метилцеллюлоза, лактоза), желатин, ПАВ, стеарат магния, водные или не водные эксципиенты, производные парафина, сшивающие агенты, диспергирующие агенты, эмульгаторы, замасливатели, консерванты, ароматизаторы (например, эфирные масла) или усилители растворимости (например, бензилбензоат или бензиловый спирт). Активные ингредиенты в составе фармацевтической композиции можно также диспергировать до микрочастиц, например, получать композицию из наночастиц.

Возможны также другие способы введения, такие как парентеральное введение, например, внутривенное, внутримышечное (такое, как инъекция водных, масляных или других растворов, например, пролонгированная инъекция, при которой гормоны медленно высвобождаются в кровь из резервуара и оттуда доставляются в орган-мишень, например, в гипоталамус, щитовидную железу или матку), подкожное или чрескожное введение. Для парентерального введения активные агенты растворяют или суспендируют в физиологически приемлемом разбавителе, таком например, как масла, в присутствии или отсутствии солюбилизаторов, ПАВ, диспергирующих агентов или эмульгаторов. В качестве масел, например, используют, без ограничения перечисленным, оливковое масло, арахисовое масло, хлопковое масло, соевое масло, касторовое масло или кунжутное масло. Чрескожное введение осуществляют с помощью пригодных пластырей, известных в данной области техники, которые специально предназначены для чрескожной доставки активных агентов, необязательно в присутствии усилителей проницаемости. Для чрескожного введения можно также использовать эмульсии, мази, кремы или гели.

Другим способом введения является вживление имплантата-резервуара, включающего инертный материал-носитель, такой как биологически деградируемые полимеры или синтетические силиконы, такие как силиконовый каучук. Указанные трансплантаты сконструированы таким образом, чтобы обеспечивать высвобождение активного агента с контролируемой скоростью в течение продолжительного времени (например, в течение от 3 до 5 лет). Еще одним пригодным способом введения являются внутривагинальные устройства (например, вагинальные кольца) или внутриматочные системы (IUS), содержащие резервуары для контролируемого высвобождения активных агентов, таких как прогестины по настоящему изобретению и/или эстрогены, в течение продолжительного времени. Такие IUS (например, система MirenaTM) вводят в полость матки, где происходит непрерывное высвобождение определенного количества гормона вплоть до 5 лет (или до удаления системы). Количество прогестина и/или эстрогена, высвобождающихся в сутки, соответствует суточным дозам, определенным выше.

Третий объект настоящего изобретения относится к соединению формулы I

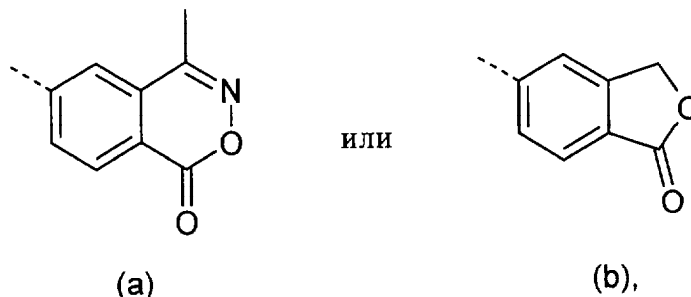


где

R₁ и R₂ независимо друг от друга означают -H или -F,

R₃ означает -CH₃ или -CF₃, а

Ar означает



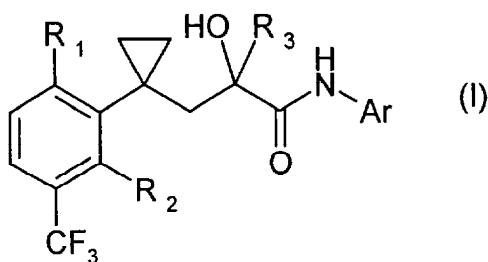
или к его фармацевтически приемлемому производному или аналогу, при условии, что соединение не означает 5-[3-{1-(3-

трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-
трифторметилпропиониламино]фталидом, предназначенному для применения в
терапии.

Четвертый объект изобретения относится к фармацевтической композиции,
включающей соединение общей формулы I, как описано выше, при условии, что
соединение не означает 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-
гидрокси-2-трифторметилпропиониламино]фталидом, предназначенным для
применения в терапии.

Предпочтительные соединения и композиции для применения в терапии
согласно третьему и четвертому объектам настоящего изобретения идентичны
предпочтительным соединениям и композициям, которые описаны выше в
первом и втором объектах изобретения. Соединения и композиции по
настоящему изобретению, прежде всего соединение ((+)-1), или
фармацевтическая композиция, включающая соединение ((+)-1),
предпочтительно используют для контроля репродуктивной функции, например,
в качестве (комбинированных) пероральных контрацептивов (КОК),
контрацептивов, не содержащих эстроген, таких как, например, «минитаблетки»
прогестина (POP), пластыри-контрацептивы, инъекции, имплантаты или
внутриматочные системы (IUS), или для применения при гормон-заместительной
терапии или для лечения гинекологических нарушений, таких как дисменоррея,
эндометриоз, миома, пременструальный синдром, дисфункциональные маточные
кровотечения и т.п., необязательно в комбинации с эстрогенами, прежде всего с
17 α -этинилэстрадиолом. Дополнительное описание состояний, которые можно
лечить, или других областей применения, например, область контрацепции,
представлено ниже при описании пятого и шестого объектов настоящего
изобретения.

Пятый объект настоящего изобретения относится к применению соединения
общей формулы I

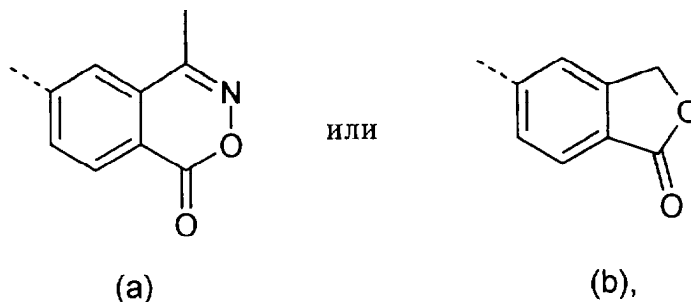


где

R_1 и R_2 независимо друг от друга означают -H или -F,

R_3 означает -CH₃ или -CF₃, а

Ar означает



или его фармацевтически приемлемого производного или аналога, включая
соединение 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифтор-
20 метилпропиониламино]фталид, которое было исключено в первом, втором,
третьем и четвертом объектах из формулы I, для получения лекарственного
средства, предназначенного для селективной модуляции действия,
25 опосредованного рецептором прогестерона, в первой выбранной ткани-мишени,
в отличие от второй выбранной ткани-мишени.

30 В пятом объекте настоящего изобретения используют предпочтительные
соединения общей формулы I, описанные выше в предыдущих объектах, прежде
всего в первом объекте по настоящему изобретению. Таким образом, в пятом
объекте настоящего изобретения наиболее предпочтительным соединением
является соединение (1), прежде всего соединение ((+)-1), то есть (+)-5-{2-
35 гидрокси-3-[2-фтор-5-трифторметил-фенил]циклопропил]-2-
трифторметилпропиониламино}фталид, или его фармацевтически приемлемое
производное или аналог.

40 Термин «селективная модуляция» действия, опосредованного PR,
использованный в данном объекте изобретения, означает, что соединение общей
формулы I, указанное выше, оказывает одно или более действий в первой
выбранной ткани-мишени, причем такие действия могут быть различного типа
45 (например, ингибирование, стимуляция или отсутствие действия), и/или эти
действия могут отличаться по интенсивности (например, слабое или сильное
действие и/или с большей или меньшей продолжительностью), по сравнению с
50

действием (действиями), индуцированными упомянутым лигандом во второй выбранной ткани-мишени.

Предполагается, что преимущества настоящего изобретения не ограничиваются первой и второй выбранными тканями, но в то же время указанные преимущества относятся к первому и второму выбранным органам, и таким образом, пятый объект настоящего изобретения также относится к применению соединения формулы I, описанному выше, (включая 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропиониламино]фталид, который был исключен в первом, втором, третьем и четвертом объектах данного изобретения из объема формулы I) для получения лекарственного средства, обладающего селективной модуляцией действия, опосредованного PR, в первом выбранном органе-мишени по сравнению со вторым выбранным органом-мишенью.

Первым выбранным органом-мишенью по настоящему изобретению предпочтительно является половой тракт, то есть в основном матка, а вторым выбранным органом-мишенью является прежде всего молочная железа. Соответственно, первой выбранной тканью-мишенью является предпочтительно ткань матки, а второй выбранной тканью-мишенью является предпочтительно ткань молочной железы.

Таким образом, соединения, описанные в пятом объекте изобретения, характеризуются двойным (избирательным) профилем активности по отношению к первой выбранной ткани-мишени, предпочтительно к ткани матки, и по отношению ко второй (т.е. другой) выбранной ткани-мишени, предпочтительно к ткани молочной железы.

Предпочтительно термин «селективная модуляция действия, опосредованного PR, в первой выбранной ткани-мишени, по сравнению со второй выбранной тканью-мишенью», использованный в описании заявки, означает селективное усиление действия, опосредованного PR, в указанной первой выбранной ткани, предпочтительно ткани матки, по сравнению с действием, опосредованным PR, в указанной второй выбранной ткани, предпочтительно ткани молочной железы. Другими словами, применение и способы по настоящему изобретению обеспечивают селективное усиление действия, опосредованного PR, в первой выбранной ткани (предпочтительно ткани матки), относительно (т.е. по сравнению) действия, опосредованного PR,

во второй выбранной ткани (предпочтительно ткани молочной железы), т.е. при этом наблюдается раздвоение (два вида) активности в отношении процессов, опосредованных PR в указанных первой и второй выбранных тканях-мишенях.

5 Таким образом, термин «селективное усиление действия, опосредованного PR, в первой выбранной ткани по сравнению с действием, опосредованным PR, во второй выбранной ткани», не ограничивается любыми абсолютными значениями активности, опосредованной PR, в первой и второй выбранных тканях, а наоборот, включает такие случаи, в которых, например, активность, опосредованная PR во второй выбранной ткани (предпочтительно ткани молочной железы) низкая или практически не обнаруживается, а активность, опосредованная PR в первой выбранной ткани (предпочтительно ткани матки) чрезвычайно высокая или средней величины, но в любом случае эта активность повышается по сравнению с активностью, опосредованной PR во второй выбранной ткани.

Наиболее предпочтительно соединения по настоящему изобретению, как указано выше в пятом объекте, оказывают благоприятное и/или защитное действие в отношении действия, опосредованного PR в половом тракте, такое как сохранение беременности, а также проявляют классическое прогестатическое действие, такое как ингибирование овуляции и т.п., по сравнению с нежелательными действиями, опосредованными PR в молочной железе, такими как пролиферация/дифференциация эпителия молочной железы. Таким образом, соединения по настоящему изобретению проявляют чрезвычайно высокую активность в матке и относительно низкую активность в молочной железе.

В связи с этим, в настоящем изобретении представлены прогестагенные соединения, обладающие четко избирательным профилем активности прогестина и способные индуцировать благоприятное действие в одном прогестероновом органе-мишени, таком как матка, и при этом не индуцировать нежелательное действие в другом прогестероновом органе-мишени, например, в молочной железе, такие как пролиферация/дифференциация ткани молочной железы (что приводит к образованию терминальных концевых утолщений в молочной железе). Однако преимущество настоящего изобретения не ограничивается двойным профилем активности в тканях матки/молочной железы, а в равной

степени может использоваться в других комбинациях тканей-мишеней, действие на которые опосредуется рецептором прогестерона (PR).

5 Тот факт, что соединения общей формулы I, предпочтительно соединения ((+)-1), описанные выше в данном объекте настоящего изобретения, обладают избирательной активностью (например в матке и молочной железе),
10 подтверждается в примере 3, представленном ниже, где установлено, что соединения по настоящему изобретению, предпочтительно соединения ((+)-1), проявляют высокую прогестатическую активность *in vivo* в матке, то есть сохранение беременности, и значительно более низкую прогестатическую
15 активность в ткани молочной железы, то есть в отношении пролиферации концевых утолщений в молочной железе. В примерах также представлено подробное описание биоиспытаний, использованных для определения
20 способности конкретного соединения селективно модулировать опосредованное PR действие в первой выбранной ткани, предпочтительно ткани матки, по сравнению со второй выбранной тканью, предпочтительно тканью молочной
25 железы.

Однако, в основном можно заключить, что для определения достоверной селективной активности определенного соединения в отношении
опосредованного PR действия в определенной ткани-мишени по сравнению с
30 другой тканью-мишенью, необходимо выявить тип действия, которое индуцирует упомянутое соединение (например, тип действия соединения включает ингибирование, отсутствие влияния, усиление или сохранение на
35 постоянном уровне действия, опосредованного PR в упомянутой ткани-мишени), а также определить интенсивность индуцированного соединением действия, предпочтительно по сравнению с действием известного стандартного лиганда
40 PR, такого как стандартный прогестин R5020 (промегестон). Затем полученные результаты действия исследованного соединения в первой и второй ткани-мишени сравнивают и оценивают с учетом требуемого медицинского показания или области применения (например, контроль репродуктивной функции или HRT
45 и т.п.). Подробное описание анализов для исследования тканеспецифичных лигандов прогестероновых рецепторов с использованием, с одной стороны, испытаний *in vivo*, а с другой стороны испытаний *in vitro*, а также
50 комбинированных испытаний *in vitro/in vivo*, представлено в заявке WO 02/054064, содержание которой включено в описание заявки в качестве ссылки.

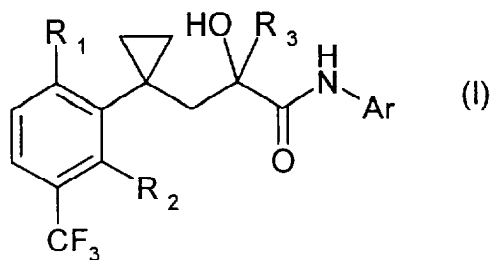
Например, в качестве пригодного вида испытаний *in vivo* для определения способности конкретного соединения селективно индуцировать опосредованные PR действия в матке или яичниках по сравнению с молочной железой можно использовать биопробы на моделях грызунов, включающие пролиферацию/дифференциацию эпителия молочной железы, сохранение беременности или пролиферацию/дифференциацию эндометрия, а также испытания на ингибирование овуляции или суперовуляции. Однако, как указано выше, настоящее изобретение не ограничивается прогестинами, селективными в отношении матки/молочной железы, и в равной степени может использоваться в отношении других тканей или органов, действие на которые опосредуется рецептором PR. Выбор и осуществление соответствующих испытаний *in vivo* (описанных выше), прежде всего с использованием других тканей-мишеней в отличии от описанных в настоящем изобретении, а также выявление типа действия, индуцируемого определенным исследуемым прогестином по сравнению с пригодным стандартным прогестином, зависит от компетенции специалиста в данной области техники.

Благодаря достоверному двойственному профилю активности прогестинов общей формулы I, описанных выше, прежде всего соединения ((+)-I), в отношении модуляции действий, опосредованных PR, в различных органах-мишенях, чувствительных к прогестерону, прежде всего в молочной железе и половом тракте (в матке), лекарственные средства, содержащие соединения по настоящему изобретению (и необязательно дополнительный эстрогеновый компонент) можно использовать для лечения определенных гинекологических нарушений, а также в области HRT. Применение соединений по настоящему применению в качестве контрацептивов не всегда является чисто медицинским показанием и включено в шестой объект настоящего изобретения, который обсуждается ниже. К гинекологическим нарушениям относятся, без ограничения перечисленным, например, эндометриоз, миома, дисменоррея, предменструальный синдром (PMS, который является общим термином для ряда симптомов, таких как боли в нижнем отделе живота, головные боли, отек, депрессия, раздражительность и т.п., которые испытывают многие женщины за 6-8 дней до менструации) и дисфункциональное маточное кровотечение (вызванное гормональным дефицитом или дисбалансом). Соединения по настоящему изобретению можно также использовать для лечения

нерегулярности менструального цикла. НРТ используют предпочтительно для снижения интенсивности климактерических симптомов, таких как менопаузальных симптомов (таких как приливы, ночная потливость), остеопороз, сухость слизистой, а также психические симптомы (например, депрессия). Имеются даже данные о том, что НРТ предотвращает развитие сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, рака прямой кишки и других заболеваний.

Что касается предусмотренных и предпочтительных способов введения, предпочтительных доз, предпочтительных дополнительных ингредиентов для лекарственных средств, а также необязательного присутствия дополнительного эстрогенового компонента, то все указанные характеристики описаны во втором объекте изобретения. Все положения относительно пригодных, предпочтительных, более предпочтительных и наиболее предпочтительных вариантов осуществления изобретения в равной степени относятся и к пятому объекту изобретения, т.е. к применению соединений общей формулы I, включая 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропионамино]фталид, который был исключен в первом, втором, третьем и четвертом объектах данного изобретения из объема общей формулы I, для получения лекарственного средства, предназначенного для селективной модуляции действия, опосредованного PR, в первой выбранной ткани-мишени по сравнению со второй выбранной тканью-мишенью. Предпочтительные варианты указанного объекта изобретения (а также других объектов настоящего изобретения) включены также в соответствующие зависимые пункты формулы изобретения, относящиеся к каждому объекту.

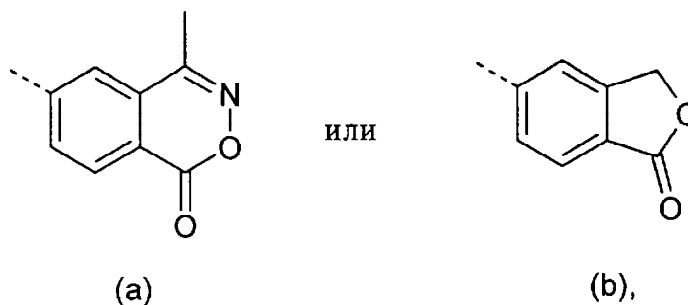
В то время как пятым объектом настоящего изобретения является применение соединений формулы I исключительно в медицинских целях, шестой объект настоящего изобретения относится к применению соединения общей формулы I



где R_1 и R_2 независимо друг от друга означают -H или -F,

R_3 означает -CH₃ или -CF₃, а

Ag означает



15 или его фармацевтически приемлемого производного или аналога, при условии, что 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропиониламино]фталид не используется в качестве контрацептива.

20 Хотя контроль репродуктивной функции в общем случае и прежде всего контрацепция в определенных случаях применяется исключительно в медицинских целях (что относится к пятому объекту настоящего изобретения, описанному выше), обычно принято считать, что контрацепция (то есть

25 предохранение от беременности) не относится к профилактике или лечению определенных заболеваний. Тем не менее контрацепция с использованием прогестинов в отдельности (в качестве пероральных контрацептивов, не

30 содержащих эстроген, например в POP) или в комбинации с эстрогенами (в качестве СОС) может оказывать дополнительное благоприятное (медицинское) действие наряду и помимо предохранения от беременности. Известно, что

35 контрацептивы могут оказывать лечебное действие в отношении определенных заболеваний, таких как аномальный характер кровотечения в процессе менструального цикла или предменструальный синдром, характеризующийся

40 симптомами, описанными выше при обсуждении пятого объекта настоящего изобретения. Контрацептивы оказывают также положительное воздействие на внешний вид кожи. Более того, женщины, принимающие контрацептивы, в

45 меньшей степени страдают от воспалительных процессов в полости таза (PID) и у таких женщин снижен риск заболевания раком яичников, эндометриальным раком и раком ободочной и прямой кишки.

50 Как указано выше, новые прогестины по настоящему изобретению и предпочтительно соединение ((+)-1) эффективно используются для получения

пероральных контрацептивов, не содержащих эстроген, таких например, как прогестиновые «минитаблетки» (POP). Такие пероральные контрацептивы, не содержащие эстроген, пригодны в качестве альтернативного варианта для женщин с плохой переносимостью эстроген-прогестиновых композиций из-за определенного действия эстрогена, но тем не менее согласны использовать удобный способ гормональной контрацепции в форме таблеток. Кроме того, контрацептивы, не содержащие эстрогена, привлекательны также для кормящих грудью женщин, так как эстроген подавляет выработку молока и, следовательно, в этом случае использование комбинированных контрацептивов типа эстроген-прогестин не рекомендуется.

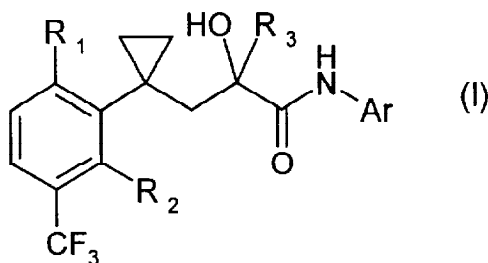
Новые прогестины по настоящему изобретению и предпочтительно соединение ((+)-1) можно использовать не только для получения пероральных контрацептивов, полностью не содержащих эстрогенов, но и для получения пероральных контрацептивов, которые в основном не содержат эстрогена. «В основном не содержащие эстрогена» означает значительно меньшее количество эстрогена по сравнению с комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими эстроген-прогестин.

Однако, кроме вышеописанных преимуществ контрацептивов, включающих только прогестины (т.е. пероральные контрацептивы, не содержащие эстрогена), или контрацептивов в виде комбинации с эстрогеном, контрацептивы, включающие прогестины по настоящему изобретению, указанные выше, предпочтительно соединение ((+)-1), по существу позволяют исключить недостатки известных контрацептивов, так как прогестины по настоящему изобретению активируют рецептор прогестерона только в специфической ткани-мишени или органе-мишени (прежде всего в матке), и лишь в меньшей степени (или совсем не активируют) в любой другой нежелательной ткани или органе (прежде всего молочной железе), тем самым обеспечивая лечение с повышенной переносимостью и снижение вероятности серьезных побочных действий или даже риска дальнейшего ухудшения состояния пациента. Более того, благодаря возможности регулировать модуляцию состояний и процессов, опосредованных PR, прогестинами по настоящему изобретению, прежде всего соединением ((+)-1), указанные соединения можно вводить в значительно более низкой дозе в связи с их специфичностью к ткани-мишени по сравнению с известными прогестинами, используемыми для получения контрацептивов (а также для

других показаний, описанных в пятом объекте настоящего изобретения). Другие
 объекты применения прогестинов в качестве контрацептивов можно найти в
 книге «Kontrazeption mit Hormonen», Н.-D. Taubert и Н.Kuhl, Georg Thieme
 Verlag Stuttgart-New York (1995).

В связи с предпочтительными вариантами шестого объекта настоящего
 изобретения, с одной стороны, следует упомянуть пункты формулы изобретения,
 а, с другой стороны, обсуждение и описание второго объекта настоящего
 изобретения, а именно фармацевтические композиции, включающие прогестины
 общей формулы I, предпочтительно соединение ((+)-1). Все положения,
 указанные во втором объекте относительно способов введения, дозировок,
 комбинаций компонентов (прежде всего дополнительного и необязательного
 эстрогенового компонента) и других любых предпочтительных вариантов, в
 равной степени относятся к шестому объекту изобретения, то есть к применению
 соединений общей формулы I для контрацепции.

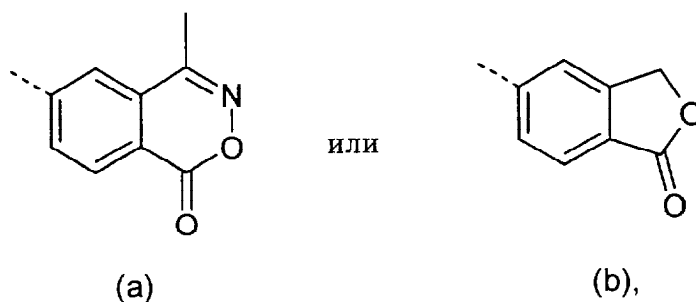
Седьмой объект настоящего изобретения относится к способу селективного
 модулирования процессов, опосредованных рецептором прогестерона, в первой
 выбранной ткани или органе по сравнению со второй выбранной тканью или
 органом. Способ включает стадию введения эффективного количества
 соединения общей формулы (I)



где R_1 и R_2 независимо друг от друга означают -H или -F,

R_3 означает $-CH_3$ или $-CF_3$, а

Ar означает



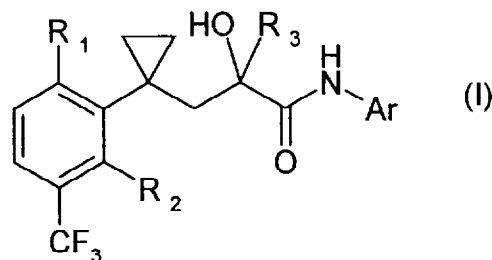
или его фармацевтически приемлемого производного или аналога, включая 5-[3-
{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-
5 трифторметилпропиониламино]фталид, исключенный в первом, втором, третьем,
четвертом и шестом объектах настоящего изобретения из определения общей
формулы I или фармацевтической композиции, включающей такое соединение
10 общей формулы I, субъекту, нуждающемуся в такой селективной модуляции
процессов, опосредованных рецептором прогестера.

Что касается седьмого объекта настоящего изобретения, то селективная
модуляция процессов, опосредованных рецептором прогестерона, в первой
15 выбранной ткани по сравнению со второй выбранной тканью, например,
включает (как и в других указанных выше объектах изобретения) селективное
повышение требуемого и/или защитного действия в первой выбранной ткани-
мишени, предпочтительно в ткани матки, или в органе-мишени,
20 предпочтительно в матке, по сравнению с нежелательным действием,
опосредованным PR, (таким как пролиферация/дифференциация) во второй
ткани-мишени, предпочтительно ткани молочной железы, или в органе-мишени,
25 предпочтительно в молочной железе. Однако, предполагается, что настоящее
изобретение не ограничивается двойной (избирательной) активностью
прогестинов по настоящему изобретению в матке/молочной железе, и настоящее
30 изобретение включает двойную (избирательную) активность в отношении любых
других выбранных первой и второй тканей-мишеней, воздействие на которые,
опосредуется PR. Что касается предпочтительных вариантов изобретения, а
35 также подробного разъяснения термина «модуляция процессов, опосредованных
PR, в первой выбранной ткани по сравнению со второй выбранной тканью», то
все сказанное в равной степени относится к описанному выше в связи другими
объектами изобретения, прежде всего с пятым объектом.

Как уже говорилось в связи пятым объектом настоящего изобретения, а
также шестым объектом изобретения, индивидуум, предпочтительно
45 млекопитающее, наиболее предпочтительно человек, нуждающийся в такой
селективной модуляции процессов, опосредованных прогестероном,
представляет собой, например, женскую особь, которой необходимо (по
медицинским показаниям) или желает предупредить беременность. Таким
50 образом, как упоминалось выше, способ по седьмому объекту настоящего
изобретения можно использовать для контрацепции. В связи с этим, все

селективной активации транскрипции PR-A в отношении транскрипции PR-B или для селективного увеличения опосредованных PR-A действий в отношении опосредованных PR-B действий.

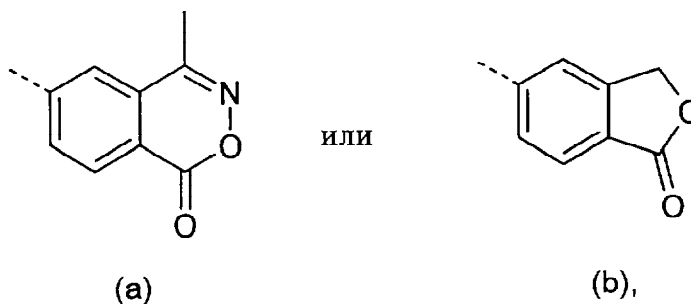
Восьмой и девятый объекты настоящего изобретения относятся также к способам селективной активации транскрипции PR-A в отношении транскрипции PR-B и к способам селективного увеличения опосредованных PR-A действий в отношении опосредованных PR-B действий, причем способы включают стадию введения соединения общей формулы I



где R_1 и R_2 независимо друг от друга означает -H или -F,

R_3 означает -CH₃ или -CF₃ и

Ar означает



или их фармацевтически приемлемого производного или аналога, но включая соединение 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропиониламино]фталид, исключенный в первом, втором, третьем, четвертом и шестом объектах настоящего изобретения из определения общей формулы I, субъекту, который нуждается в такой селективной активации транскрипции PR-A по сравнению с транскрипцией PR-B или для селективного усиления процессов, опосредованных PR-A, по сравнению с процессами, опосредованными PR-B.

Как показано ниже в примере 5, установлено, что прогестины по настоящему изобретению, прежде всего соединение (+)-5-[2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифтор-метилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}фталид, ((+)-1), селективно активируют транскрипцию PR-A и таким образом селективно индуцируют воздействие, опосредованное PR-A, и при этом предпочтительно не влияют на транскрипцию PR-B и на воздействие, опосредованное PR-B.

Как указано в разделе «Уровень техники» и описано в статьях Mulac-Jericevic и O.Conneely, изоформа PR-B предположительно является наиболее чувствительным рецептором в отношении пролиферации и дифференциации клеток молочной железы, в то время как антипролиферативное действие прогестинов на эпителий матки или овуляцию, по-видимому, опосредуется изоформой PR-A (B.Mulac-Jericevic, Science 289, 1751-1754 (2000), Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, June 2000). Таким образом, как указано выше, прогестины проявляют селективность в отношении изоформы A рецептора прогестерона, т.е. прогестины, которые активируют транскрипцию PR-A и предпочтительно в то же время не влияют на транскрипцию PR-B, по-видимому, селективно повышают действие, опосредованное PR, в матке и при этом предпочтительно не влияют на действие, опосредованное PR, в молочной железе. Подтверждение такой взаимосвязи между специфичностью изоформ PR и тканевой специфичности лигандов PR описано ранее в заявке WO 02/054064. В настоящем изобретении этот принцип также подтверждается в примерах 3 и 5, где, например, установлено, что предпочтительное соединение по настоящему изобретению, соединение ((+)-1), является селективным и высокоактивным агонистом PR-A, и таким образом, проявляет в значительной степени избирательную активность *in vitro* в отношении изоформы PR-A по сравнению с изоформой PR-B, а также активность *in vivo* в отношении различных тканей-мишеней, индуцируя требуемые и благоприятные действия в ткани матки и при этом не оказывая нежелательных действий в ткани молочной железы, таких как пролиферация/дифференциация клеток молочной железы.

Однако, применимость настоящего изобретения не ограничивается системой матка-молочная железа, и может быть распространена на другие системы органов-мишеней для прогестерона. По существу любое состояние, ассоциированное с процессами, опосредованными PR, можно лечить с использованием прогестинов по настоящему изобретению либо благодаря получению лекарственного средства (по восьмому объекту изобретения), либо благодаря способам, включающим введение указанных прогестинов (по

девятому объекту настоящего изобретения). Предполагается, что все вышеуказанное в связи с другими объектами изобретения в отношении предпочтительных прогестинов по настоящему изобретению, способов введения, дозировок и курсов лечения, комбинаций с другими компонентами, такими как эстрогены и т.п., в равной степени относятся к восьмому и девятому объектам.

Следует отметить, что селективность (или специфичность, которая в тексте заявки является синонимом селективности) прогестина по настоящему изобретению к изоформе PR-A по сравнению с изоформой PR-B означает различие в эффективности транскрипции, индуцированной этим прогестином в клетках, трансфектированных PR-A, по сравнению с клетками, трансфектированными PR-B. Предпочтительно величина такого различия выше или равна 10%, более предпочтительно выше или равна 15% и наиболее предпочтительно выше или равна 20%. Термин «эффективность транскрипции» означает ответную реакцию, наблюдаемую при определенной концентрации исследуемого прогестина по сравнению со стандартным прогестином (например, с R5020) как в клетках, трансфектированных PR-A, так и в клетках, трансфектированных PR-B.

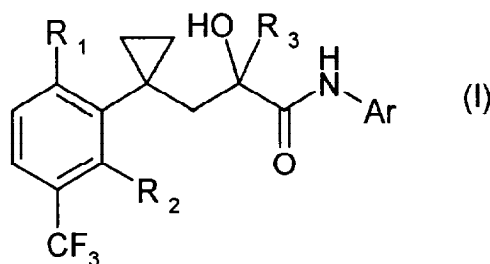
Кроме термина «эффективность транскрипции» для оценки селективности исследуемого прогестина в отношении PR-A или PR-B используют другой параметр - «активность», то есть величину EC_{50} (или технический эквивалент этой величины - ED_{50}), который определяют *in vitro* в клетках, трансфектированных либо PR-A, либо PR-B. Предпочтительно различие в активности, наблюдаемое для определенного исследуемого прогестина в трансфектированных PR-A клетках по сравнению с клетками, трансфектированными PR-B, составляет величину равную или выше 10. Более подробное описание определения эффективности транскрипции и активности можно найти в примере 5, представленном ниже, а также в заявке WO 02/054064, включенной в описание заявки в качестве ссылки. Как показано в примере 5, соединения по настоящему изобретению, прежде всего соединение ((+)-1), являются высокоактивными агонистами, обладающими селективностью в отношении PR-A.

Кроме применения *in vivo*, описанного выше для прогестинов по настоящему изобретению в связи с их специфичностью в отношении изоформы

PR-A, способность этих соединений селективно активировать транскрипцию PR-A можно также использовать, например, для анализа *in vitro*, включающего обе изоформы PR, для диагностики или научных исследований. Таким образом, восьмой и девятый объекты настоящего изобретения также относятся к применению *in vitro* и способам, которые имеют отношений только к уровню рецептора. Например, соединения по настоящему изобретению, предпочтительно соединение ((+)-1), можно использовать в качестве стандарта для оценки специфичности изоформ PR в отношении других лигандов PR. В связи с этим соединения по настоящему изобретению можно включать в наборы для диагностики или для научных исследований, предназначенные для определения способности других соединений селективно активировать транскрипцию изоформ PR. Соединения по настоящему изобретению можно также использовать для идентификации клеток, специфичных к изоформам PR, которые можно в свою очередь использовать для определенных диагностикумов или для научных исследований.

Подробные условия испытаний *in vitro* прогестинов, обладающих специфичностью к изоформе PR, которые были использованы в примере 5, описаны в WO 02/054064, которая включена в описание заявки в качестве ссылки. В WO 02/054064 прежде всего описаны методы получения клеток, устойчиво трансфектированных плазмидой, экспрессирующей PR-A или PR-B, методы детектирования транскрипции PR-A и PR-B и методы детектирования лигандов PR, специфичных к изоформам PR. В WO 02/054064 описан также метод анализа тканеспецифичных лигандов PR.

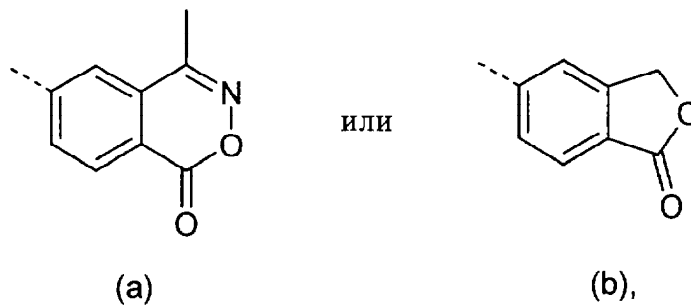
Способ получения соединения общей формулы I



где R_1 и R_2 независимо друг от друга означают -H или -F,

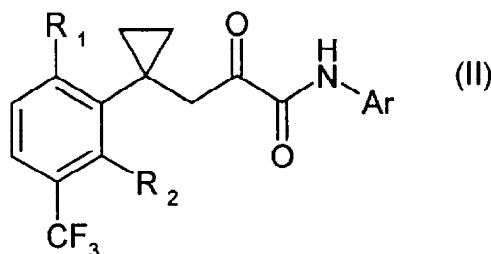
R_3 означает -CH₃ или -CF₃, а

Ar означает



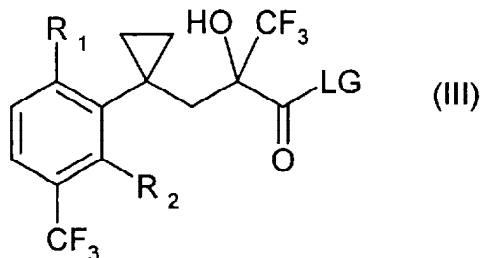
10 или его фармацевтически приемлемого производного или аналога, включая оба варианта с включением или с исключением соединения 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)-циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропиониламино]фталида, аналогичен способу, описанному в WO 98/54159 для получения более широкого класса соединений. Однако, поскольку соединения по настоящему изобретению являются новыми по сравнению с соединениями, описанными в WO 98/54159, в данном описании приводится несколько различных путей синтеза прогестинов по настоящему изобретению. Подробное описание получения соединений (1), (2), (3) и (4) представлено в примерах 1а), 1б), 1в) и 1г) соответственно.

25 В первом способе получения соединений по настоящему изобретению общей формулы I, как описано выше, в качестве исходного соединения используют соединение общей формулы II



40 где заместители R_1 , R_2 и Ar имеют значения, указанные выше для общей формулы I. Соединение общей формулы II вводят в реакцию с соединением общей формулы CF_3-SiMe_3 или $CF_3-Si(R^x)_3$, где R^x означает C_1-C_4 алкил, в присутствии катализатора или метилпроизводного металла, например, реактива Гриньяра или алкиллития, с образованием соединения общей формулы I. В качестве катализаторов можно использовать фториды или основные соли, такие, как карбонаты щелочных металлов (см. J. Am. Chem. Soc. 111, 393 (1989)).

50 Кроме того, соединения общей формулы I по настоящему изобретению можно также получить из соединений общей формулы III



где R_1 и R_2 имеют значения, указанные выше для общей формулы I, а LG означает уходящую группу, такую как -Cl, -Br или тозил. Соединение общей формулы III вводят в реакцию с соединением Ag-NH-R', где Ag имеют значения, указанные выше для общей формулы I, а R' означает атом водорода или группу C_1 - C_5 ацил. В определенных условиях заместитель R' можно удалить позже. Соединение общей формулы III можно также получить в виде промежуточного продукта, например, в виде хлорангидрида, который получают непосредственно из соответствующей карбоновой кислоты.

Замещение по фенильному циклу в общей формулы I по настоящему изобретению и введение заместителей R_1 , R_2 и - CF_3 проводят с использованием известных методов селективного замещения в ароматическое кольцо.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, не ограничивающими его объем.

Примеры

Пример 1

Получение прогестинов общей формулы (I)

а) Получение (\pm)-, (+)- и (-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино} фталида ((\pm)-, (+)- и (-)-1)

1-(2-Фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрил

К 78 мл 2 М раствора литийдиизопропиламида в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле при температуре -70°C в атмосфере инертного газа в течение 10 мин добавляли 8,15 мл N,N'-диметилимидазолидинона. Через 15 мин к смеси добавляли 10,6 г (2-фтор-5-трифторметилфенил)ацетонитрила, а через 10 мин при -20°C добавляли 20,3 мл 1,2-дихлорэтана (примечание: можно также использовать взаимодействие (2-фтор-5-трифторметилфенил)ацетонитрила с 1,2-дибромэтаном и Cs_2CO_3) и смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение

16 ч. Затем смесь охлаждали льдом и добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и этилацетат. Фазу этилацетата дважды промывали насыщенным раствором хлорида аммония и дважды водой, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и перегоняли с дефлегматором, при этом получали 8,7 г 1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрила. $t_{\text{кип.}} 140^{\circ}\text{C}$ при 0,04 гПа.

1-(2-Фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбальдегид

8,5 г 1-(2-Фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрила растворяли в 60 мл толуола и при -70°C в течение 45 мин добавляли 56 мл 1 М раствор диизобутилалюминийгидрида в толуоле. Через 4 ч при -78°C по каплям добавляли 120 мл этилацетата, смесь нагревали до комнатной температуры, трижды промывали 2н. серной кислотой и однократно водой. Фазу этилацетата сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 5:1), при этом получали 4,5 г 1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбальдегида.

3-[1-(2-Фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовая кислота

К раствору 5,0 г этилового эфира 2-диэтилфосфоно-2-этоксиуксусной кислоты в 40 мл тетрагидрофурана в течение 20 мин при охлаждении льдом добавляли 10 мл 2 М раствора диизопропиламида лития в тетрагидрофуране/гептане/толуоле. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при 0°C в течение 30 мин добавляли по каплям 1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбальдегид в 30 мл тетрагидрофурана, Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем добавляли 2н. серную кислоту, экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в 50 мл этанола и проводили гидролиз в присутствии 33 мл 2 М раствора гидроксида натрия, при этом получали 5,2 г кислоты, которую в течение нескольких часов при интенсивном перемешивании кипятили с обратным холодильником в смеси с 180 мл 2н. серной кислоты. Продукт экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали водой и концентрировали, при этом получали 4,6 г 3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовой кислоты в виде масла желтого цвета.

5-{3-[1-(2-Фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}фталид

К 2,9 г 3-[1-(2-Фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовой кислоты в 15 мл диметилацетамида при -10°C добавляли 0,84 мл тионилхлорида. Смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин, затем при 0°C в течение 1 ч и добавляли к 1,95 г 5-аминофталида (или, наоборот, 5-аминофталид можно добавить к смеси). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, добавляли 2 М хлористоводородную кислоту и этилацетат, органические фазы промывали водой до нейтрального значения pH, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 1:1), после перекристаллизации из диизопропилового эфира получали 2,4 г 5-{3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}фталида. $t_{пл}$ 168°C.

(±)-5-{2-Гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид ((+)-1)

2,7 г 5-{3-[1-(2-Фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}фталида растворяли в 15 мл диметилформамида и при охлаждении на ледяной бане добавляли 4,25 мл трифторметилтриметилсилана и 972 г карбоната цезия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, при охлаждении на ледяной бане добавляли 6,5 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом, органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 3:2), при этом получали фракцию 1, содержащую 760 мг исходного материала и фракцию 2, содержащую 880 мг (±)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталида ((±)-1). $t_{пл}$ 158°C.

Разделение энантиомеров соединения ((±)-1)

Смесь энантиомеров соединения ((±)-1) разделяли хроматографией на хиральном носителе (колонка Chiralpak AD, фирма Daicel), элюент: гексан/этанол, 97:3, при этом получали 2,4 г рацемата:

первую фракцию, содержащую 867 мг (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталида

((±)-1), $t_{пл.}$ 162-163°C, $[\alpha_D]$ +114,5° (с 0,5, хлороформ),

и вторую фракцию, содержащую 860 мг (-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталида ((-)-1), $t_{пл.}$ 163-164°C, $[\alpha_D]$ -113,7° (с 0,5, хлороформ).

б) Получение (±)-, (-)- и (+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она ((±)-, (+)- и (-)-2):

1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрил

Соединение получали из (2-фтор-3-трифторметилфенил)ацетонитрила аналогично тому, как описано при получении 1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрила (см. пример 1а). $t_{кип.}$ 120°C при 0,04 гПа.

1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)циклопропилкарбальегид

Соединение получали из 1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрила аналогично тому, как описано при получении 1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбальдегида (см. пример 1а).

3-[1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовая кислота

Соединение получали из 1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропилкарбальдегида аналогично тому, как описано при получении 3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовой кислоты (см. пример 1а). $t_{пл.}$ 177°C (разл.).

6-{3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Соединение получали из 3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовой кислоты аналогично тому, как описано при получении 6-{3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она (см. пример 1в). $t_{пл.}$ 117-118°C.

((±)-6-{2-Гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((±)-2)

Указанное в заголовке соединение получали из 6-{3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она аналогично тому, как описано при получении соединения ((±)-1) в примере 1а. $t_{пл}$. 200-201°C.

Разделение энантиомеров соединения ((±)-2)

Энантиомеры (+) и (-) разделяли аналогично тому, как описано в примере 1а, при этом получали:

первую фракцию, содержащую (-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((-)-2), $t_{пл}$. 171-173°C, $[\alpha_D]$ -115,2° (с 0,5, хлороформ) и вторую фракцию, содержащую (+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((+)-2), $t_{пл}$. 168-173°C.

в) Получение (±)-, (+)- и (-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она ((±)-, (+)- и (-)-3):

6-{3-[1-(3-Трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

К 6,0 г 3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовой кислоты (полученной, как описано в WO 98/54159) в 60 мл диметилацетамида при -10°C добавляли 1,8 мл тионилхлорида. Смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин и при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли к 5 г 6-амино-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем распределяли между водой и этилацетатом, органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 10-20%), при этом получали 6,78 г 6-{3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она. $t_{пл}$. 136-139°C.

(±)-6-{2-Гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((±)-3)

215 мг 6-{3-[1-(3-Трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она растворяли в 7,5 сухого

тетрагидрофурана, при охлаждении на ледяной бане добавляли 0,32 мл 3 М раствора метилмагнийбромида в эфире и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: гексан/этилацетат, 0-20%), при этом получали первую фракцию, содержащую 80 мг исходного материала и вторую фракцию, содержащую 95 мг 6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-она ((±)-3). $t_{пл}$ 75-76°C.

Разделение энантиомеров соединения ((±)-3)

Энантиомеры (+) и (-) разделяли аналогично тому, как описано в примере 1а для соединения ((±)-1), при этом получали:

первую фракцию, содержащую (-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((-)-3), $t_{пл}$ 129-130°C, $[\alpha_D]$ -54,8° (с 0,5, хлороформ) и вторую фракцию, содержащую (+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((+)-3), $t_{пл}$ 132-135°C, $[\alpha_D]$ +55,2° (с 0,5, хлороформ).

г) Получение (±)-, (+)- и (-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталида, соединения ((±)-, (+)- и (-)-4):

1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрил

Соединение получали из (2-фтор-3-трифторметилфенил)ацетонитрила аналогично тому, как описано при получении 1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрила (см. пример 1а). $t_{кип}$ 120°C при 0,04 гПа.

1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)циклопропилкарбальдегид

Соединение получали из 1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропилкарбонитрила аналогично тому, как описано при получении 1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропилкарбальдегида (см. пример 1а).

3-[1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовая кислота

Соединение получали из 1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропилкарбальдегида аналогично тому, как описано при получении 3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовой кислоты (см. пример 1а). $t_{пл.} 177^{\circ}C$ (разл.).

5-{3-[1-(2-Фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}фталид

Соединение получали из 3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропионовой кислоты и 5-аминофталида аналогично тому, как описано при получении 5-{3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}фталида (см. пример 1а). $t_{пл.} 157-158^{\circ}C$.

(±)-5-{2-Гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид ((±)-4)

Указанное в заголовке соединение получали из 5-{3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-оксопропиониламино}фталида аналогично тому, как описано при получении соединения ((±)-1) в примере 1а. $t_{пл.} 212-214^{\circ}C$.

Разделение энантиомеров соединения ((±)-4)

Энантиомеры (+) и (-) разделяли аналогично тому, как описано в примере 1а для соединения ((±)-1), при этом получали: первую фракцию, содержащую (-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид ((-)-4), $t_{пл.} 165-166^{\circ}C$, $[\alpha_D] -115,5^{\circ}$ (с 0,5, хлороформ) и вторую фракцию (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид ((+)-4), $t_{пл.} 164-166^{\circ}C$.

Пример 2

Определение прогестогенной активности in vivo по ингибированию овуляции

Перед началом испытаний вели наблюдения за самками крыс (массой от 190 до 210 г) в течение двух менструальных циклов. Для последующих испытаний отбирали животных с регулярным 4-дневным циклом. Начиная с фазы метотечки, животным в течение 4 дней (1-4 дни цикла) вводили анализируемое соединение и контролировали прохождение цикла.

При подкожном введении анализируемые соединения растворяли в бензилбензоате/касторовом масле (1+9 об./об.) и вводили суточную дозу в объеме 1 мл/кг массы тела.

При пероральном введении исследуемые соединения суспендировали в жидкости-носителе (85 мг Муг^г^R в 100 мл 0,9% раствора NaCl мас./об.) и вводили суточную дозу в объеме 2 мл/кг массы тела.

Оценка результатов

На четвертый день после введения анализируемого соединения животных с течкой или метотечкой подвергали односторонней овариэктомии при анестезии эфиром. Получали препараты маточных труб и исследовали под микроскопом на наличие яйцеклеток. На пятый день всех животных (интактных и с частично удаленными яичниками) умерщвляли диоксидом углерода, маточные трубы консервировали и анализировали указанным методом. Затем определяли количество животных (в %) с ингибированной овуляцией.

На приведенных ниже таблицах 1а и 1б показано, что у взрослых самок крыс соединение ((+)-1) эффективно ингибирует овуляцию за счет подавления секреции ЛН. В таблице 1а показано, что величина EC₅₀ для соединения ((+)-1) составляет 45 мкг/кг, т.е. соединение проявляет высокую прогестатическую активность. Сравнение со стандартным прогестином R5020 (промегестеном) *in vivo*, что соединение ((+)-1) является одним из наиболее активных среди известных прогестинов, поскольку оно в 1-2 раза более эффективно, чем R5020 (см. таблицу 1б).

Таблица 1а

Доза соединения ((+)-1) [мкг/кг]	Ингибирование (%)	EC ₅₀ [мкг/кг]
0	0	
10	0	
30	14	
10	100	45

Таблица 1б

	R5020 (стандарт)	Соединение ((+)-1)	((+)-1) (кратность по сравнению с R5020)
Ингибирование овуляции (крысы) EC ₅₀	0,06 мг/кг	0,04 мг/кг	1-2

Пример 3Испытания на селективность in vivo в системе молочная железа/маткаа) Биоанализ для определения воздействия напролиферацию/дифференциацию в эпителии молочной железы крыс

Целью данного анализа является оценка воздействия прогестинов на развитие молочной железы, прежде всего на образование концевых утолщений в молочной железе у крыс, подвергавшихся воздействию эстрогена. Наряду с другими гормонами (пролактин, эстрогены, глюкокортикоиды, гормоны роста и т.п.) прогестины индуцируют пролиферацию и дифференциацию эпителия молочной железы. Указанные гормоны принимают участие в морфогенезе альвеолярных и концевых утолщений, участков образования белков молока и секреции в просветы протоков.

Для определения воздействия исследуемых прогестинов по настоящему изобретению, прежде всего соединения ((+)-1), на дифференциацию и пролиферацию в молочной железе, у самок неполовозрелых крыс (Wistar Han, SPF) в возрасте 21 день удаляли яичники за 4-6 дней до начала испытаний. Животным течение 6 дней вводили стандартный эстроген (эстрон (E-1, 70 мкг/кг) и анализируемый прогестин ((+)-1) (подкожно, 0,1 мл/50 г массы тела, носитель бензилбензоат/касторовое масло, 1:4 об./об.). Контрольной группе вводили носитель, эстрон в отсутствии прогестина, эстрадиол в смеси с известным прогестином, например, R5020 (промегестон). После шестидневной обработки животных умерщвляли диоксидом углерода.

Для общего гистологического исследования животным выбривали область левого брюшного пахового участка молочной железы, участок вырезали и извлекали вместе с кожей. Для гистологических/иммуногистохимических исследований правую брюшную паховую молочную железу вырезали и извлекали из тела вместе с соединительной тканью, а затем фиксировали в 3,7% формалине в буферном растворе PBS (фосфатно-солевой раствор, не содержащий Ca^{2+}/Mg^{2+}).

Общее гистологическое исследование

Препараты фиксировали в спирте/формалине по методу Телесницкого (см. ниже) в течение ночи. Затем ткань молочной железы и подкожный слой отделяли от кожи и препараты снова фиксировали в течение ночи. Следующие стадии

обработки включали: 70% этанол, 1,5 ч; ацетон, 3x1,5 ч; ацетон в течение ночи; изопропанол, 1,5 ч; 96% этанол, 2 ч; гематоксилин-железо, 3 ч; вода VE, сначала препараты промывали, затем выдерживали 2x0,5 ч; 70% этанол, в течение ночи; 80% этанол, 1,5 ч; 96% этанол, 1,5 ч; изопропанол, 1,5 ч. Затем препараты переносили в чашки Петри и инкубировали в толуоле в течение приблизительно 1 ч, т.е. до полного погружения в раствор. Затем препараты обрабатывали кедровым маслом (фирма Merck, № 1.06965). Выше приведена минимальная продолжительность инкубации, которую можно увеличить, например, время инкубации в 70% этаноле после фиксации можно увеличить по крайней мере до приблизительно 2,5 ч.

Растворы, необходимые для общего гистологического исследования под микроскопом

а) Спирт/формалин по Телесницкому: 81,8 мл 37% формальдегида, 1636 мл 70% этанола, 81,8 мл ледяной уксусной кислоты (добавить непосредственно перед использованием) (всего 1800 мл).

б) Маточный раствор гематоксилина: 10 г гематоксилина (фирма Merck, № 1.15938), 100 мл 96% этанола. Перед использованием раствор необходимо выдержать при 37°C в течение 48 ч. Раствор можно хранить в темноте в течение неограниченного периода времени.

в) Рабочий раствор гематоксилин/железо: 15,2 мл профильтрованного маточного раствора гематоксилина, 1374 мл 96% этанола, 91,1 мл $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (s.4), 220 мл 1 М HCl (конечный объем 1700 мл), 2 М NaOH до pH 1,25.

г) Раствор $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: 1,07 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (фирма Merck, № 1.03943), 90,2 мл воды VE, 0,92 мл 37% HCl (конечный объем 91,1 мл).

Число концевых утолщений вблизи соска в направлении хвоста подсчитывали под микроскопом при 40-кратном увеличении. Исследуемая площадь должна составлять приблизительно $1,8 \text{ мм}^2$. Для препаратов с высокой степенью дифференциации эту площадь уменьшали, при этом подсчитывали по крайней мере 250 утолщений. После подсчета рассчитывали число концевых утолщений на 1 мм^2 .

Оценка результатов

Подсчитывали число концевых и альвеолярных утолщений на $1 \text{ мм}^2 \pm \text{CO}$ (стандартное отклонение). Прогестагенное действие исследуемого прогестина

определяли в виде пороговой величины, при которой образуются концевые и альвеолярные утолщения (см. фиг. 3) (т.е. определяли концентрацию, при которой впервые наблюдается заметное прогестагенное действие) или в виде эквивалентной дозы, которая требуется для достижения уровня дифференциации, наблюдаемого при введении 0,3 мг/кг контрольного промегестона (R5020) (см. фиг. 1). Данные, представленные на фиг. 1, т.е. различие в действии на различные группы животных анализировали с использованием дисперсионного анализа ANOVA (метод Дунна). На фиг. 3 разницу воздействия на различные группы оценивали с использованием критерия Стьюдента по сравнению с контрольной группой (эстрон). На фиг. 1 и фиг. 3 звездочками указано значительное различие.

Иммуногистохимический анализ с использованием маркера MIB-5 (по модифицированному методу C. Gerlach и др., Lab. Invest. 77(6), 697-698 (1997)).

Для более полной оценки пролиферации эпителия молочной железы клетки проявляли маркером пролиферации MIB-5 по следующей методике (см. фиг.2). Молочные железы фиксировали в 4% формальдегиде/PBS в течение 24 ч и погружали в парафин, срезы (4 мкм) помещали на предметные стекла, депарафинизировали, обрабатывали микроволнами в течение 10 мин в цитратном буферном растворе (pH 6,0) и промывали PBS. Затем срезы блокировали 3% H₂O₂/метанолом в течение 15 мин, набором Blockingkit (фирма Vector, № SP-2001) в течение 10 мин, инкубировали в сыворотке крысы, разбавленной PBS (1:2), в течение 30 мин для снижения неспецифического окрашивания и промывали PBS. Срезы инкубировали в течение 1 ч в растворе моноклональных антител MIB-5 (фирма Dianova, № Dia-5055) (разбавленных 1:200 в PBS/0,2% БСА), специфичных к антигену крысы Ki-67. Затем срезы дважды промывали PBS/0,2% Твин-20, инкубировали в течение 1 ч с биотинилированными крысиными антимышиными вторичными антителами (фирма Dianova, №425-066-100) (разбавленными 1:200 в PBS/0,2% Твин-20), снова дважды промывали PBS/0,2% Твин-20, а затем инкубировали с комплексом авидин/биотин/пероксидаза (набор Versrain Elite ABC Kit № PK-6100) в течение 1 ч. Срезы проявляли диаминобензидином (набор Zymed Substrate Kit). Все стадии проводили при комнатной температуре.

Оценка результатов

Для характеристики исследуемого соединения определяли число окрашенных МІВ-5 клеток эпителия молочной железы в процентах. На фиг. 2 показан процент положительных к МІВ-5 клеток эпителия \pm стандартное отклонение. Различие между группами оценивали с помощью программы ANOVA (критерий Стьюдента-Бонферрони). На фиг. 2 звездочками указано существенное различие ($p < 0,05$). Полученные результаты обсуждаются в разделе в).

б) Испытания на сохранение беременности у крыс

При кастрации у крыс индуцируется прерывание беременности.

Прогестины (в смеси с эстрогенами) способны сохранять беременность у кастрированных животных. Однако, оптимальная степень сохранения беременности у кастрированных крыс наблюдается только в определенном интервале доз. Следовательно, более высокие, а также более низкие дозы в основном индуцируют более слабое действие. Одновременное лечение определенными дозами эстрогена (E_1) позволяет усилить действие прогестинов на сохранение беременности.

Беременным крысам (Wistar Han, SPF) массой от 190 до 220 г (5-8 животных на дозу) удаляли яичники на 8 день беременности через 2 ч после первого введения вещества. В течение 8-14 сут крысам один раз в сутки вводили анализируемый прогестин в комбинации со стандартной дозой E_1 . Через день животных умерщвляли диоксидом углерода. У каждого животного определяли число живых и погибших плодов по сердцебиению эмбрионов. В случае пустой матки определяли число мест имплантации при проявлении 10% раствором сульфида аммония.

Составы и введение анализируемых прогестинов и эстрогена

Подкожное введение (п/к): анализируемый прогестин растворяли в бензилбензоате/касторовом масле (1:4, об./об.) и вводили суточную дозу в объеме 1 мл/кг массы тела.

Пероральное введение (п/о): анализируемый прогестин суспендировали в жидкости-носителе (85 мг Муг j^R в 100 мл 0,9 мас.% раствора NaCl) и вводили суточную дозу в объеме 2 мл/кг массы тела.

Внутрибрюшинное введение (в/б): анализируемый прогестин растворяли в пропиленгликоле и заливали в миниатюрный осмотический насос (тип 2001, 1,0 мкл/ч, 7 сут), который помещали в брюшную полость крысы.

Стандартную дозу эстрогена (0,005 мг/кг массы тела, подкожно) растворяли в бензилбензоате/касторовом масле (1:4, об./об.).

Оценка результатов

Рассчитывали следующие величины: сохранение беременности у животных (%), сохранение беременности на дозу (среднее от отдельных величин) и величину EC_{50} (доза, при которой беременность сохраняется у 50% животных, за 100% принимали контрольных животных, у которых не удаляли яичники). Результаты испытаний обсуждаются ниже в разделе в).

в) Результаты испытаний (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)-циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталида, ((+)-1) и обсуждение результатов

Следующие результаты (таблица 2) получали с использованием биоанализа процессов пролиферации/дифференциации в эпителии молочной железы крысы (общее гистологическое исследование), описанного выше в пункте а), и при испытании на сохранение беременности, описанного выше в пункте б), для наиболее предпочтительного соединения по настоящему изобретению, т.е. (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталида, ((+)-1), по сравнению со стандартным прогестином R5020 (промегестеном).

В таблице 2 приведены дозы исследуемого прогестина (R5020 или ((+)-1)) в расчете на кг массы тела (крысы), необходимые для достижения величины EC_{50} при испытании на сохранение беременности, и дозы, требуемые для биоанализа процессов пролиферации/дифференциации в эпителии молочной железы (крысы, общее гистологическое исследование). Термин «эквивалентная доза» означает, что величина в среднем столбце таблицы соответствует дозе соединения ((+)-1), которая требуется для обеспечения действия, аналогичного действию, наблюдаемому при введении 0,3 мг/кг R5020. В крайнем правом столбце представлена кратность различия в активности исследуемого прогестина ((+)-1) и стандартного прогестина R5020, определенной в двух типах анализа. Различные пары величин, полученные при испытании на

дифференциацию/пролиферацию основания эпителия молочной железы в трех различных экспериментах, приводятся отдельно. Средние результаты представлены в виде фактора кратности (см. правый столбец) равного приблизительно 1.

Таблица 2

	R5020 (стандарт)	Соединение ((+)-1)	((+)-1) (кратность по сравнению с R5020)
Сохранение беременности (крысы) [EC ₅₀]	0,1 мг/кг/сут	0,012 мг/кг/сут	8
Молочная железа, полное гистологическое исследование (крысы) [Экви-эффективная доза]	0,3 мг/кг/сут 0,3 мг/кг/сут 0,1 мг/кг/сут	0,6 мг/кг/сут 0,9 мг/кг/сут 0,03 мг/кг/сут	~ 1
Молочная железа, полное гистологическое исследование (крысы) [Пороговая величина]		0,1 мг/кг/сут	

Предпочтительный прогестин по настоящему изобретению, соединение ((+)-1), индуцирует дозозависимое увеличение терминальных и альвеолярных концевых утолщений, причем экви-эффективная доза, соответствующая 0,3 мг/кг/сут промегестона, равна 0,6 мг/кг/сут (фиг. 1).

Более того, пороговая величина для соединения ((+)-1), при которой наблюдается начальная индукция образования концевых и альвеолярных утолщений, равна 100 мкг/кг/сут (см. фиг. 3). Интересно отметить, что при увеличении концентрации соединения ((+)-1) наблюдается дозозависимое снижение количества положительных к MIB-5 клеток (фиг. 2). Кроме того, на фиг. 2 показано, что при дозе 0,3 мг/кг/сут промегестона наблюдается ~ 42% положительных к MIB-5 клеток, а при дозе 1 мг/кг/сут соединения ((+)-1) наблюдается ~ 12% положительных к MIB-5 клеток.

Таким образом, указанные результатов свидетельствуют о том, что соединение ((+)-1) проявляет активность в отношении молочной железы, приблизительно равную активности стандартного промегестона. Наиболее интересным является тот факт, что в дозах, обеспечивающих полное сохранение беременности (см. таблицу 2), не наблюдается воздействия на образование

терминальных и альвеолярных концевых утолщений (фиг. 3, таблица 2). Таким образом, соединение ((+)-1) проявляет тканеспецифичную активность в матке по сравнению с молочной железой. Кратность такой двойственной активности в пользу утеротропной активности составляет по меньшей мере 6 (т.е. активность в матке в 6 раз выше). Более того, наблюдается обратная корреляция дозы соединения ((+)-1) и индукции пролиферации в молочной железе.

Описанные выше результаты четко свидетельствуют о том, что предпочтительное соединение по настоящему изобретению (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид, ((+)-1), проявляет чрезвычайно высокую активность при сохранении беременности, и при этом оказывает крайне низкое воздействие на пролиферацию/дифференциацию в эпителии молочной железы по сравнению со стандартным прогестином R5020. По сравнению с R5020 соединение ((+)-1) в восемь раз активнее при сохранении беременности, но проявляет приблизительно равную с R5020 активность в молочной железе. Полученные результаты несомненно свидетельствуют о том, что соединение ((+)-1) является селективным модулятором процессов, опосредованных PR, по настоящему изобретению, а именно, соединение увеличивает эффекты, опосредованные PR, (сохранение беременности) в матке, то есть в первой выбранной ткани-мишени по настоящему изобретению по сравнению с эффектами, опосредованными PR, (пролиферация/дифференциация) в молочной железе, то есть во второй выбранной ткани-мишени по настоящему изобретению. Например, как указано выше, если соединение ((+)-1) вводят в количестве, достаточном для сохранения беременности, то не наблюдается никаких действий на молочную железу (см. таблицу 2 и фиг. 3). Таким образом, указанное соединение прежде всего пригодно для применения в контрацепции, HRT и для лечения гинекологических нарушений, как описано выше в разделе «Подробное описание изобретения». Предпочтительный прогестин по настоящему изобретению, соединение ((+)-1), прежде всего пригодно для применения в качестве пероральных контрацептивов, не содержащих эстроген.

Вышеуказанные результаты относительно двойного (избирательного) профиля активности соединения ((+)-1) в системе матка/молочная железа свидетельствуют не только о пригодности указанного соединения в качестве тканеспецифичного прогестина по настоящему соединению для медицинских

показаний и применения, упомянутых в разделе «Подробное описание изобретения», но и подтверждают концепцию о взаимосвязи между специфичностью изоформ PR к лигандам PR и тканеспецифичностью лигандов PR (см. WO 02/054064). Более того, полученные результаты свидетельствуют о том, что тканеспецифичные прогестины, прежде всего прогестины, специфичные в системе матка/молочная железа, можно идентифицировать по прогестинам, которые селективны к одной из изоформ PR, то есть более селективны к изоформе PR-A по сравнению с PR-B. Указанные результаты свидетельствуют о том, что прогестины, более селективные к изоформе PR-A по сравнению с изоформой PR-B, как показано в примере 5, селективно стимулируют процессы, опосредованные PR, в матке по сравнению с процессами, опосредованными PR, в молочной железе, в пригодной дозе для сохранения беременности (см. таблицу 2 выше). Однако, предполагается, что селективность к PR-A по сравнению с к PR-B (определенная для прогестинов по настоящему изобретению, как показано ниже в примере 5) проявляется не только в системе матка/молочная железа (как подтверждено выше для прогестинов по настоящему изобретению), но может включать селективность любой другой ткани-мишени для прогестерона и любую другую селективную модуляцию процессов, опосредованных PR, благодаря воздействию, опосредованному изоформой, чувствительной к прогестерону.

Пример 4

Определение прогестатической активности in vivo (при пероральном введении) на модели внутриматочной трансформации у кроликов

Для испытаний использовали ювенильных самок кроликов (New Zealand, белые, возрастом от 30 до 35 дней, полученных на фирме Schriever, Германия). В течение 1-4 сут всем кроликам вводили 17- α эстрадиол (подкожно, 5,0 г/кг/сут или 0,5 мл/кг/сут) для индуцирования пролиферации эндометрия. В течение 7-10 сут животным вводили перорально исследуемое соединение (перорально, 0,5 мл/кг/сут, в дозах 0,001, 0,01 и 0,1 мг/кг/сут). Группу, которой после инъекции эстрадиола вводили только носитель, использовали в качестве отрицательного контроля. Вторую группу, которой после инъекции эфтрадиола вводили только прогестерон для индукции дифференциации эндометрия, использовали в качестве положительного контроля. Для определения прогестагенной активности соединения ((+)-1), которое является наиболее предпочтительным соединением

по настоящему изобретению, экспериментальной группе после инъекции эстрадиола вводили только соединение ((+)-1).

Оценка результатов

На 11 сут проводили вскрытие. В качестве параметра при определении прогестатической активности использовали коэффициент Мак-Фейла (степень дифференциации), который измеряли в световом микроскопе по шкале от 1 до 4 (1 означает отсутствие дифференциации железистых клеток, 4 означает максимальную дифференциацию).

Как показано ниже в таблице 3, предпочтительное соединение по настоящему изобретению, соединение ((+)-1), проявляет высокую активность при испытании на трансформацию эндометрия у кроликов (испытания по Клаубергу). Соединение ((+)-1) обладает равной активностью как при подкожном введении, так и при пероральном введении. Таким образом, соединение ((+)-1) является высокоактивным агентом при пероральном введении.

Таблица 3

Способ введения	Соединение ((+)-1) [мг/кг]	Коэффициент МакФейла	Пороговая величина [мг/кг]
Подкожное	0,001	1,0	0,001-0,01
	0,01	2,7	
	0,1	3,8	
Пероральное	0,001	1,2	0,001-0,01
	0,01	2,5	
	0,1	3,0	

Пример 5

Испытания на специфичность к изоформам PR-A/PR-B in vitro

Восьмой и девятый объект настоящего изобретения включают применение прогестинов общей формулы (I), включая соединение 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропиониламино]фталид, исключенное в первом, втором, третьем, четвертом и шестом объектах настоящего изобретения из определения общей формулы I, для селективной активации транскрипции PR-A по сравнению с транскрипцией PR-B, т.е. прогестины по настоящему изобретению не активируют транскрипцию PR-B, по меньшей мере в той же степени, что и транскрипцию PR-A. Следовательно, такие прогестины используются для

селективного усиления процессов, опосредованных PR-A, по сравнению с процессами, опосредованными PR-B, т.е. такие соединения предпочтительно не влияют на процессы, опосредованные PR-B. В примере описан способ испытания *in vitro* для определения селективности определенных прогестинов в отношении к PR-A или PR-B. Ниже по результатам испытаний *in vitro* показано, что прогестины общей формулы (I) по настоящему изобретению являются селективными агонистами PR-A. Более подробное описание данного анализа, прежде всего получение клеток, трансфектированных PR-A и PR-B, приводится в заявке WO 02/054064, включенной в данное описание в качестве ссылки.

Анализ прогестинов, специфичных к изоформам PR, по настоящему изобретению проводили с использованием первых и вторых клеток SK-N-MC, устойчиво трансфектированных плазмидой, экспрессирующей hPR-A (первые клетки) или hPR-B (вторые клетки) и LUC-репортерный ген, связанный с гормонреспонсивным промотором MTV.

Клетки культивировали в минимальной среде с добавлением солей Ирла (S-MEM, не содержащая L-глутамин, фирма Gibco BRL, № 21090-022) и содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS), 100 ед. пеницилина/100 мкг/мл стрептомицина (фирма Biochrom, № A2213), 4 ммоль/л L-глутамина (фирма Gibco BRL, № 25030-024), 1 ммоль/л пирувата (фирма Biochrom, № L0473), и не-незаменимые аминокислоты 1x (фирма Biochrom, № K0293) при температуре 37°C и в атмосфере 5% диоксида углерода.

Для определения уровня транскрипции клетки высевали в 96-луночных планшетах (1×10^4 клеток в лунке) и культивировали в описанной выше среде, но при замене FCS на 3% FCS, обработанную древесным углем. Через 48 ч к клеткам добавляли предварительно разбавленные исследуемые соединения. Для определения агонистической активности клетки культивировали в присутствии возрастающих концентраций исследуемых прогестинов (от 10^{-6} до 10^{-11} моль/л). В качестве положительного контроля индукции репортерного гена клетки обрабатывали промегестеном R5029 в концентрации от 10^{-6} до 10^{-11} моль/л. В качестве отрицательного контроля индукции репортерного гена клетки культивировали в 1% этаноле.

После инкубации с исследуемыми прогестинами в течение 24 ч среду удаляли и клетки лизировали при добавлении 20 мкл буферного раствора для

лизиса (система Е 153А для определения люциферазы, фирма Promega) и при встряхивании планшета в течение 10 мин. После добавления 30 мкл реагента для определения люциферазы (система Е 151А+152А для определения люциферазы, фирма Promega) в течение 30 с в каждый планшет, в клеточных лизатах определяли активность продукта люциферазного репортерного гена на люминесцентном спектрофотометре для микротитрационных планшетов Microlite KL 3000 (фирма Dynatech) в циклическом режиме.

При оценке отклика определяли эффективность (в %), а при оценке величины EC₅₀ получали активность в нМ. Агонистическую активность рассчитывали следующим способом:

Активность люциферазы LUC [%] рассчитывали по следующему уравнению:

$$\text{отн.активность LUC}[\%] = 100 \times \frac{(\text{отклик на } 10^{-6} \text{ до } 10^{-11} \text{ моль/л иссл.соединения}) - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

где CI означает 100% стимуляцию (R5020, 10⁻⁷ моль/л)

CO означает 0% стимуляции (1% этанол).

Таким образом, эффективность в % рассчитывают следующим образом:

$$\text{эффективность} [\%] = 100 \times \frac{(\text{отклик на } 10^{-7} \text{ моль/л иссл.соединения}) - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

Активность в нМ, т.е. EC₅₀, определяли графическим методом.

Некоторые результаты по определению эффективности для различных прогестинов по настоящему изобретению представлены ниже в таблице 2.

Указанные результаты четко свидетельствуют о селективности прогестинов по настоящему изобретению, прежде всего о селективности соединения ((+)-1) в отношении изоформы PR-A. Таким образом, прогестины селективно активируют транскрипцию PR-A по сравнению с транскрипцией PR-B. Эти прогестины также селективно усиливают воздействие, опосредованные PR-A, по сравнению с воздействием, опосредованными PR-B. Таким образом, в то время как предшествующий уровень техники направлен на разработку более активных прогестинов, в настоящем изобретении описаны высоко активные прогестины, селективные к изоформе рецептора прогестерона, прежде всего селективные к изоформе А рецептора прогестерона, причем упомянутые прогестины можно использовать для селективного действия в определенных выбранных тканях-мишенях или органах-мишенях, предпочтительно для селективной активации

процессов, опосредованных PR, в ткани матки по сравнению в процессами, опосредованных PR, в ткани молочной железы.

Таблица 4

	Эффективность агониста PR-A [%]	Эффективность агониста PR-B [%]	Δ (эфф. PR-A минус эфф. PR-B)
(+)-5-{2-гидрокси-3-[2-фтор-5-трифторметил-фенил]циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид ((+)-1)	88,7	25	64
(+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((+)-2)	99,2	67,5	32
(+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((+)-3)	94	71	23
(+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид ((+)-4)	100	82	18

Пример 6

Антиутеротропная активность при испытании на крысах

Соединения, обладающие эстрогенной активностью, индуцируют рост матки, что приводит к росту массы матки. Такие соединения индуцируют также характерное изменение внутриматочного эпителия, которое проявляется в виде роста толщины эпителия. Модуляторы PR подавляют эстрогенную активность за счет подавления прироста массы матки и пролиферации эпителиальных клеток. Этот эффект иногда называют также «функциональным антиэстрогенным» эффектом.

Для определения антиутеротропной активности наиболее предпочтительного прогестина по настоящему изобретению, т.е. соединения ((+)-), крысам с удаленными яичниками в течение 3 дней вводили эстрадиол (E2) (0,3 мкг/кг/сут) и кроме того, увеличивающиеся дозы соединения ((+)-1) (см. фиг. 4). Каждая экспериментальная группа, как показано на фиг. 4, включала по 10 крыс, за исключением одной группы (см. фиг. 4, нижняя диаграмма, 150 мкг/кг соединения ((+)-1), обозначено знаком «#»), которая включала 9 крыс.

Оценка результатов

В качестве параметров для определения эстрогенной активности использовали изменения массы матки, толщины эпителия в просветах и степени пролиферации и кератинизации в вагинальном мазке. В качестве параметров для определения антиэстрогенной активности при действии соединения ((+)-1) использовали снижение прироста массы матки, стимулированной эстрогеном, и толщины эпителия в просвете (см. фиг. 4).

В контрольной группе (животным вводили эстрадиол E2) рассчитывали стимуляцию роста массы матки и толщины эпителия в просветах по сравнению с группой животных, которым вводили носитель:

$$\% \text{ стимуляции} = \frac{\text{сред. масса (контр. соединение)}}{\text{сред. масса (контр. носитель)}} \times 100\%$$

При анализе антиэстрогенной активности рассчитывали подавление прироста массы матки или толщины эпителия в просветах по сравнению с действием, наблюдаемым при действии контрольного соединения (эстрадиола).

$$\% \text{ стимуляции} = \frac{\text{сред.масса (иссл.соединение)} - \text{сред.масса (контр.носитель)}}{\text{сред.масса (контр.соединение)} - \text{сред.масса (контр.носитель)}} \times 100\%$$

При статистическом анализе рассчитывали 95% интервал достоверности с использованием программного обеспечения фирмы Biostatistical Department of Schering DG. Звездочкой отмечено достоверное различие ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

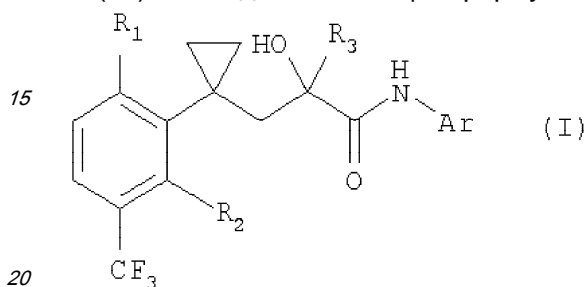
При введении соединения ((+)-1) в комбинации с эстрадиолом наблюдается высокоэффективное антиэстрогенное действие соединения ((+)-1) за счет дозозависимого подавления прироста массы матки и толщины эпителиала, как показано на фиг.4. При введении соединения ((+)-1) в дозе 5 мкг/кг/сут наблюдается близкое к максимальному действие, максимальное действие наблюдается при дозе 15 мкг/кг/сут.

В заключение следует отметить, что соединение ((+)-1) является модулятором с высокой функциональной антиэстрогенной активностью. Соединение ((+)-1) проявляет антиутеротропную активность в том же интервале доз, что и при сохранении беременности (величина EC_{50} составляет 12 мкг/кг/сут). Полученные результаты свидетельствуют о высокой прогестогенной активности соединения ((+)-1) в матке.

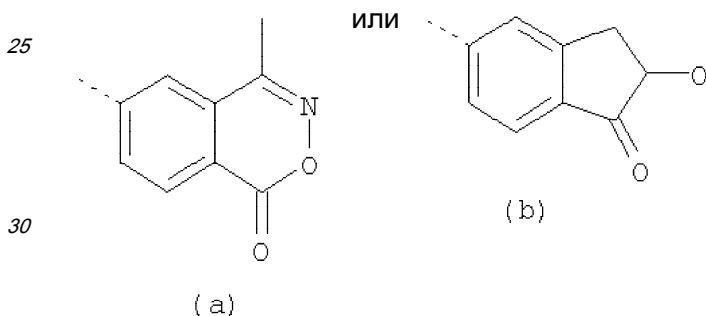
Прогестин ((+)-1) характеризуется чрезвычайно высокой пороговой величиной при образовании концевых и альвеолярных утолщений в молочной железе (см. фиг. 3 и таблицу 2), в то время как во всех случаях действие на матку наблюдается при чрезвычайно низких концентрациях соединения ((+)-1) (см. пример 6 и фиг. 4), что свидетельствует об избирательном действии соединения по настоящему изобретению на молочную железу по сравнению с маткой.

Формула изобретения

(57) 1. Соединение общей формулы



где R₁ и R₂ независимо друг от друга означают -H или -F, R₃ означает -CH₃ или -CF₃, а Ar означает



при условии, что соединение не означает 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропиониламино]фталид.

2. Соединение по п.1, представляющее собой соединение, выбранное из группы, включающей

5-{2-Гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид,

(+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид,

(-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид,

6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-

метил-2,3-бензоксазин-1-он,

5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид,

(+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

5 трифторметилпропиониламино}фталид,

(-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}фталид,

6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

10 (+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

15 метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,предпочтительно

20 (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}фталид.

3. Фармацевтическая композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении рецептора прогестерона, содержащая соединение по пп.1 и 2, и адъюванты, носители, разбавители.

25 4. Фармацевтическая композиция по п.3, где соединение по п.1 присутствует в количестве, достаточном для введения суточной дозы от 0,01 до 2 мг.

5. Фармацевтическая композиция по п.3, дополнительно включающая 17^{α} -этинилэстрадиол или другой эстрогенный компонент.

30 6. Фармацевтическая композиция по п.5, где 17^{α} -этинилэстрадиол или другой эстрогенный компонент присутствует в количестве, достаточном для введения суточной дозы от 0,01 до 0,05 мг.

7. Соединение по п.1 для применения в качестве лекарственного средства в гормонзаместительной терапии, для контроля репродуктивной функции.

35 8. Соединение по п.1, представляющее собой соединение, выбранное из группы, включающей

5-{2-Гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид,

(+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}фталид,

40 (-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}фталид,

6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

45 трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-

метил-2,3-бензоксазин-1-он,

50 (+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-

метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-

метил-2,3-бензоксазин-1-он,

5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид,
 (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид,

5 (-)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид,

6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 (+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-

10 трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
 (-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

15 (+)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

(-)-6-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-метилпропиониламино}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

предпочтительно

20 (+)-5-{2-гидрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфенил)циклопропил]-2-трифторметилпропиониламино}фталид

для применения в качестве лекарственного средства в гормонзаместительной терапии, для контроля репродуктивной функции.

9. Соединение по п.7 в качестве лекарственного средства для применения при контроле репродуктивной функции, гормонзаместительной терапии или лечения гинекологических нарушений, например, для лечения эндометриоза.

10. Фармацевтическая композиция по п.3, для применения в качестве лекарственного средства в гормонзаместительной терапии, для контроля репродуктивной функции.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, включающая соединение по п.2 для применения в качестве лекарственного средства в гормонзаместительной терапии, для контроля репродуктивной функции.

12. Фармацевтическая композиция по п.10, для применения при контроле репродуктивной функции, гормонзаместительной терапии или лечения гинекологических нарушений, например, для лечения эндометриоза.

35 13. Применение соединения по п.1, включающее 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил]-2-гидрокси-2-трифторметилпропионил-амино}фталид, исключенный из п.1, для получения лекарственного средства, предназначенного для селективной модуляции процессов в тканях-мишенях, таких как матка/молочная железа, опосредованных рецептором прогестерона.

40 14. Применение по п.13, где первой выбранной тканью является ткань матки, а второй выбранной тканью является ткань молочной железы.

15. Применение по п.13, где лекарственное средство предназначено для применения при контроле репродуктивной функции, гормонзаместительной терапии или лечения гинекологических нарушений, например, для лечения эндометриоза.

45 16. Применение по п.13 для селективного усиления воздействий, опосредованных рецептором прогестерона, в матке по сравнению с воздействиями, опосредованными рецептором прогестерона, в молочной железе.

17. Применение по п.16 для селективного усиления антипролиферативного действия в матке по сравнению с пролиферацией и дифференциацией в молочной железе.

50 18. Применение по п.13, где соединение представляет собой соединение по п.2.

19. Применение по п.13, где лекарственное средство вводят пероральным способом.

20. Применение по п.13, где соединение по п.1 присутствует в количестве, достаточном для введения суточной дозы от 0,01 до 2 мг.

21. Применение по п.13, где лекарственное средство дополнительно включает 17^{α} -этинилэстрадиол или другой эстрогенный компонент.

22. Применение по п.21, где 17^{α} -этинилэстрадиол или другой эстрогенный компонент присутствует в количестве, достаточном для введения суточной дозы от 0,01 до 0,05 мг.

5 23. Применение по п.22, где суточные дозы соединения по п.1 и 17^{α} -этинилэстрадиола или другого эстрогенного компонента для введения изменяются независимо друг от друга в течение менструального цикла.

24. Применение соединения по п.1 в качестве контрацептива.

10 25. Применение по п.24, где соединение представляет собой соединение по п.2.

26. Применение по п.24, где контрацептивное лекарственное средство вводят пероральным способом.

27. Применение по п.24, где контрацептивом является пероральный контрацептив, не содержащий эстрогена.

15 28. Применение по п.24, где соединение по п.1 вводят в количестве, достаточном для обеспечения суточной дозы от 0,01 до 2 мг.

29. Применение по п.24, где соединение по п.1 вводят совместно с 17^{α} -этинилэстрадиолом или другим эстрогенным компонентом.

20 30. Применение по п.29, в котором 17^{α} -этинилэстрадиол или другой эстрогенный компонент вводят в количестве, достаточном для создания суточной дозы от 0,01 до 0,05 мг.

31. Применение по п.24, где суточные дозы соединения по п.1 и 17^{α} -этинилэстрадиола или другого эстрогенного компонента для введения изменяются независимо друг от друга в течение менструального цикла.

25 32. Применение соединения по п.1, включающее 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропионил-амино]фталид, исключенный из п.1, для получения лекарственного средства, предназначенного для селективной активации транскрипции изоформы А рецептора прогестерона по сравнению с транскрипцией изоформы В рецептора прогестерона.

30 33. Применение по п.32, где соединение представляет собой соединение по п.2.

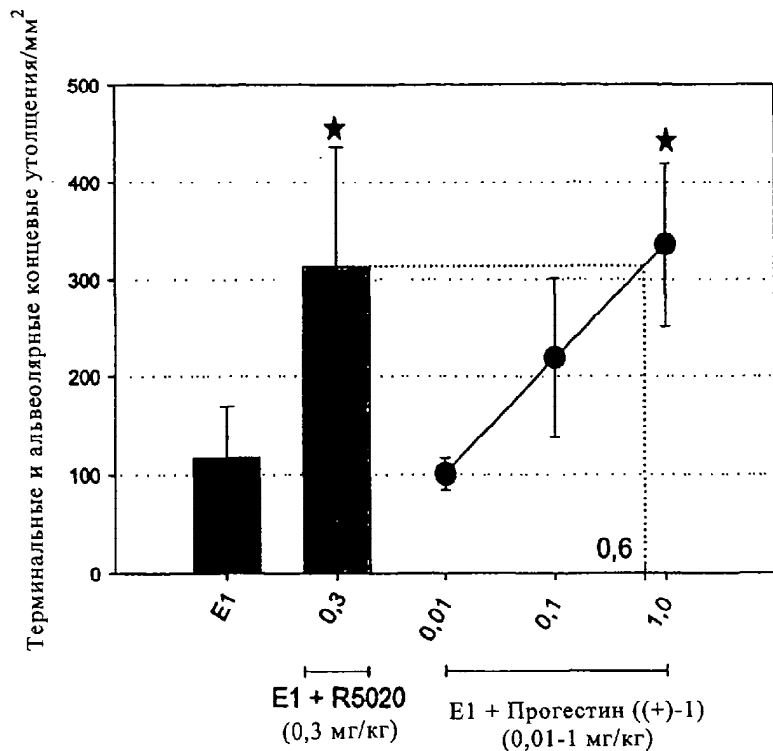
35 34. Применение соединения по п.1, включающее 5-[3-{1-(3-трифторметилфенил)циклопропил}-2-гидрокси-2-трифторметилпропионил-амино]фталид, исключенный из п.1, для получения лекарственного средства, предназначенного для селективного усиления процессов, опосредованных изоформой А рецептора прогестерона, по сравнению с процессами, опосредованными изоформой В рецептора прогестеронов.

35 35. Применение по п.34, где соединение представляет собой соединение по п.2.

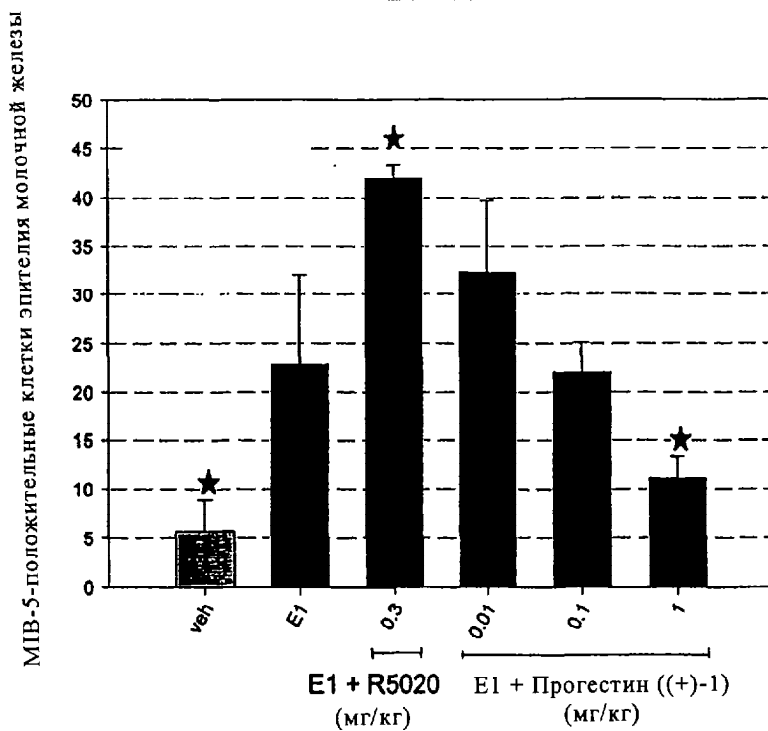
40

45

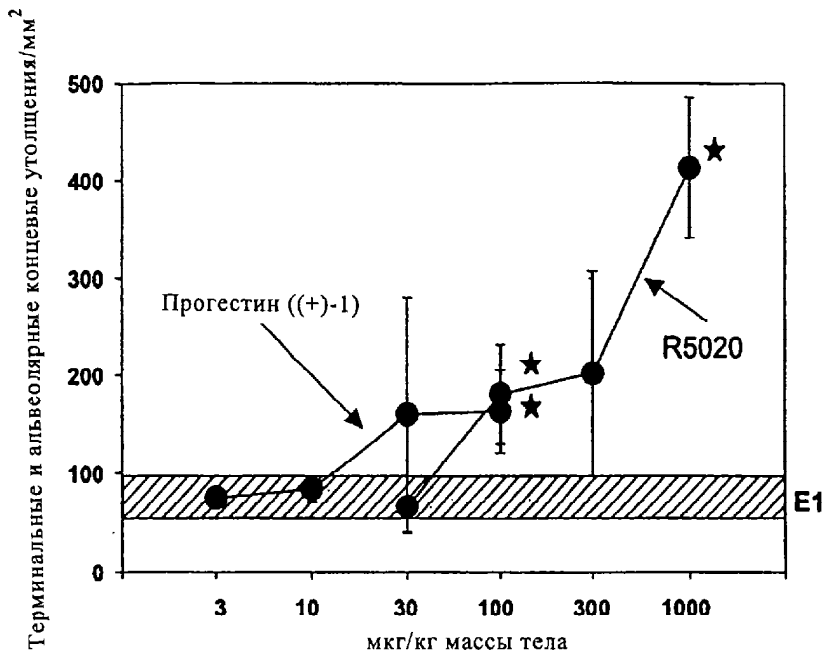
50



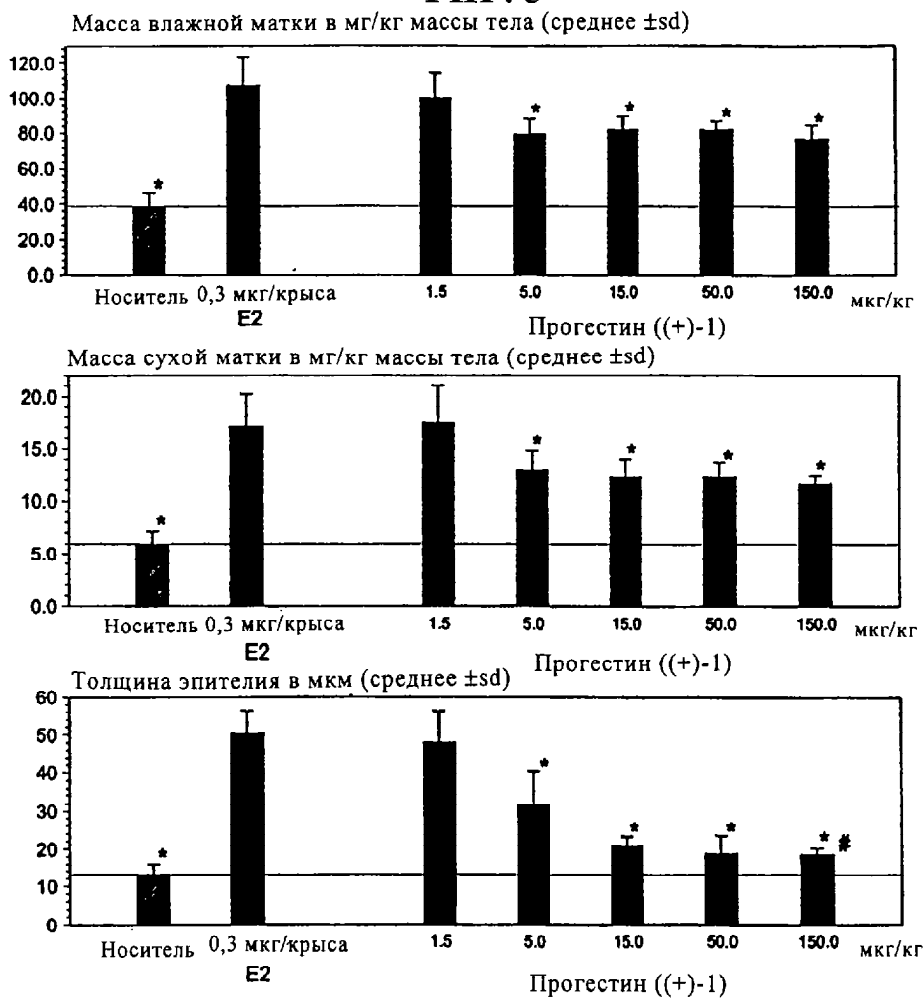
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4