



(19) **UA** (11) **78 027** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041008153, 10.03.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.02.2007

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

(46) Дата публикации: 15.02.2007 **A61K**
31/343

20070101CFI20070115RMUA

A61K 31/365

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/535

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/536

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/565

20070101CLI20070115RMUA

A61P 5/30

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/08

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/18

20070101ALI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 265/02

20070101ALI20070115RMUA

C07D 307/88

20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:

PCT/EP03/02441, 20030310

(72) Изобретатель:

Шмеес Норберт, DE,

Леманн Манфред, DE,

Фурманн Ульрике, DE,

Мун Петер, DE,

Хегеле-Хартунг Криста, DE,

Клотцбюхер Михаэль, DE

(73) Патентовладелец:

ШЕРИНГ АГ, DE

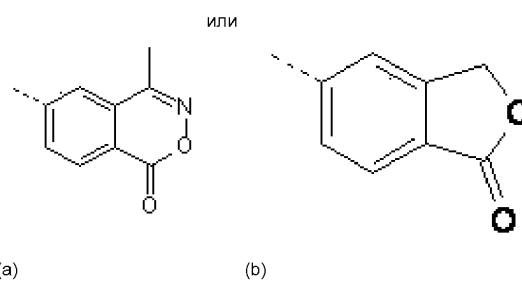
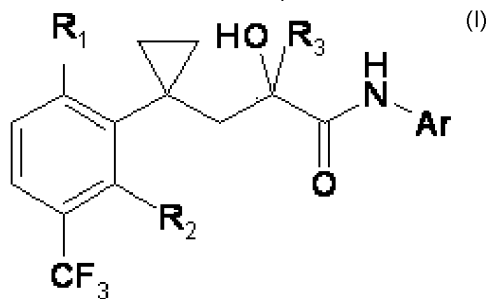
(54) 5-{2-ГИДРОКСИ-3-[1-(3-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛ) ЦИКЛОПРОПИЛ]ПРОПИОНИЛАМИНО}ФАЛИД И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ОБЛАДАЮТ МОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ КОНТРОЛЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ГОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

В данной заявке описаны нестероидные прогестины общей формулы (I), где R₁ и R₂ независимо друг от друга обозначают -H или -F, R₃ обозначает -CH₃ или -CF₃, а Ar обозначает группу (a) или (б) или их фармацевтически приемлемые производные или аналоги. Указанные прогестины пригодны для селективной модуляции процессов,

опосредствованных рецептором прогестерона, в разных тканях-мишенях, в первую очередь в ткани матки и ткани молочной железы. Следовательно, прогестины по данному изобретению можно использовать, необязательно в комбинации с эстрогенами, для контрацепции (в первую очередь в форме пероральных контрацептивов, которые не содержат эстрогена), гормонозаместительной

терапии и лечения гинекологических нарушений. Кроме того, данное изобретение относится к способам селективной модуляции процессов, опосредствованных рецептором прогестерона в разных тканях-мишенях и органах.



Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 2, 15.02.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 78027 C2

UA 78027 C2



(19) **UA** (11) **78 027** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20041008153 , 10.03.2003

(24) Effective date for property rights: 15.02.2007

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

(46) Publication date: 15.02.2007 **A61K 31/343**

20070101CFI20070115RMUA

A61K 31/365

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/535

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/536

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/565

20070101CLI20070115RMUA

A61P 5/30

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/08

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/18

20070101ALI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 265/02

20070101ALI20070115RMUA

C07D 307/88

20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:

PCT/EP03/02441, 20030310

(72) Inventor:

SCHMEES NORBERT, DE,

LEHMANN MANFRED, DE,

FUHRMANN ULRIKE, DE,

MUHN PETER, DE,

HEGELE-HARTUNG CHRISTA, DE,

KLOTZBUCHER MICHAEL, DE

(73) Proprietor:

SCHERING AG, DE

(54) USE OF 5-{2-HYDROXY-3-[1-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)

CYCLOPROPYL]PROPYONYLAMINO}PHTHALIDE AND RELATIVE COMPOUNDS POSSESSING MODULATING ACTIVITY RELATIVE TO PROGESTERONE RECEPTOR FOR CONTRACEPTION AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY

(57) Abstract:

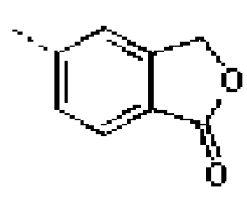
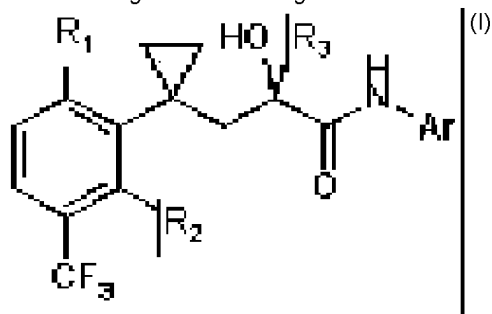
The present invention relates to non-steroidal progestins of the general formula (I) wherein R₁ and R₂ are independently of each other -H or -F, R₃ is -CH₃ or -CF₃, and Ar is (a) or (b), or a pharmaceutically acceptable derivative or analogue thereof. These progestins are suitable for selectively modulating progesterone receptor mediated effects in different target

tissues, particularly in uterine tissue versus breast tissue. Therefore, the progestins of the present invention, optionally in combination with estrogens, may be used for contraception (in particular in estrogen-free oral contraceptives), hormone replacement therapy and the treatment of gynecological disorders. The present invention furthermore relates to methods for selectively modulating progesterone receptor mediated effects

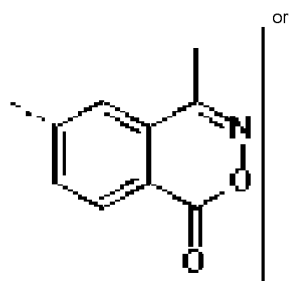
UA 78 027 C2

UA 78 027 C2

in different target tissues or organs.



(b)



(a)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 2, 15.02.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 78027 C2

UA 78027 C2



(19) **UA** (11) **78 027** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20041008153, 10.03.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.02.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 11.03.2002 EP 02005530.7
11.03.2002 US 60/363,044

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.02.2007 **A61K**

31/343

20070101CFI20070115RMUA

A61K 31/365

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/535

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/536

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/565

20070101CLI20070115RMUA

A61P 5/30

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/08

20070101ALI20070115RMUA

A61P 15/18

20070101ALI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 265/02

20070101ALI20070115RMUA

C07D 307/88

20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP03/02441, 20030310

(72) Винахідник(и):

Шмеес Норберт, DE,
Леманн Манфред, DE,
Фурманн Ульріке, DE,
Мун Петер, DE,
Хегеле-Хартунг Кріста, DE,
Клотцбюхер Міхаель, DE

(73) Власник(и):

ШЕРІНГ АГ, DE

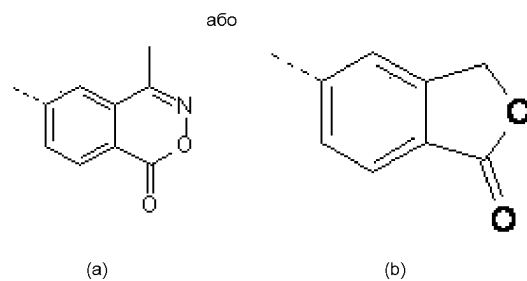
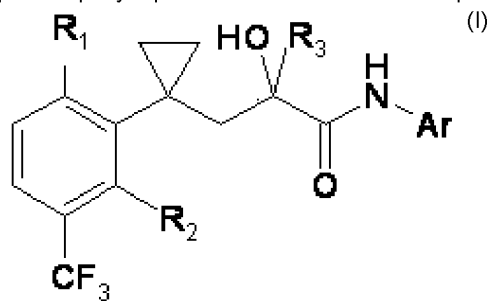
(54) 5-{2-ГІДРОКСИ-3-[1-(3-ТРИФТОРМЕТИЛФЕНІЛ)ЦИКЛОПРОПІЛ]ПРОПІОНІЛАМІНО}ФТАЛІД І СПОРІДНЕНІ СПОЛУКИ, ЯКІ МАЮТЬ МОДУЛЮЮЧУ АКТИВНІСТЬ ВІДНОСНО РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНУ, ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ КОНТРОЛІ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ Й ГОРМОНОЗАМІСНІЙ ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

У даній заявці описані нестероїдні прогестини загальної формули (I), де R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F, R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а Ar означає групу (a) або (б) або їх

фармацевтично прийнятні похідні або аналоги. Вказані прогестини придатні для селективної модуляції процесів, опосередкованих рецептором прогестерону, у різних тканинах-мішенях, насамперед у тканині матки й тканині молочної

залози. Отже, прогестини за даним винаходом можна використати, необов'язково в комбінації з естрогенами, для контрацепції (насамперед у формі пероральних контрацептивів, які не містять естрогену), гормонозамісної терапії й лікування гінекологічних порушень. Крім того, даний винахід належить до способів селективної модуляції процесів, опосередкованих рецептором прогестерону в різних тканинах-мішенях й органах.



Опис винаходу

5 Даний винахід стосується нестероїдних прогестинів загальної формули (I), а також застосування вказаних сполук для селективної модуляції процесів у різних тканинах-мішенях, опосередкованих рецептором прогестерону, тобто прогестинів, які мають двоїтий профіль активності в різних тканинах-мішенях, насамперед різний профіль активності в матці/молочній залозі. Крім того, даний винахід стосується застосування вказаних сполук, а також способів селективного посилення впливу на матку, опосередкованого рецептором прогестерону, на відміну від впливу на молочну залозу, також опосередкованого рецептором прогестерону. У зв'язку з

10 унікальною двоїстою активністю й профілем селективності прогестинів за даним винаходом, винахід стосується також застосування вказаних сполук для контролю репродуктивної функції, насамперед для пероральної контрацепції, гормон-замісної терапії й для лікування гінекологічних порушень. Прогестини за даним винаходом насамперед придатні для одержання пероральних контрацептивів, які не містять естрогену.

15 Прогестерон є унікальним репродуктивним гормоном і відіграє важливу роль у репродуктивних тканинах жіночого організму. Його основні мішені включають матку, яєчники, молочну залозу й систему гіпоталамус-гіпофіз. Крім відомого застосування прогестинів для попередження вагітності в жінок (наприклад, пероральна контрацепція), прогестини, необов'язково в сполученні з естрогенами, широко застосовуються в гормон-замісної терапії (HRT). Прогестини використовуються також при лікуванні деяких гінекологічних порушень, наприклад, дисменореї, ендометріозу й дисфункціональної кровотечі матки, викликаній гормональною недостатністю або гормональним дисбалансом. У зв'язку з деякими побічними діями прогестинів або з перехресною реакційною здатністю у відношенні інших (непрогестеронових) рецепторів, у цей час надзвичайно актуальною є розробка нового покоління прогестинів з поліпшеним профілем активності. Крім того, прогестини з новим профілем активності необхідні у зв'язку з розвитком таких галузей медицини, як онкологія.

25 Недавно [в WO 98/54159] описані нестероїдні прогестини з надзвичайно високою спорідненістю до рецептора прогестерону, які мають однакову додаткову андрогенну активність. Такі прогестини не тільки придатні для попередження вагітності в жінок (FC) і HRT (необов'язково в комбінації з естрогенами), але й для контролю репродуктивної функції (FC) у чоловіків, HRT у чоловіків і для лікування андрологічних синдромів.

30 [В WO 00/32584] описані специфічні нестероїдні глюкокортикоїди із чіткими відмінностями між протизапальною активністю й метаболічною дією, причому їх прогестагенна дія значно нижче при наявності високої спорідненості до рецептора прогестерону.

І нарешті, [в DE 10038639.3] описані глюкокортикоїди, які проявляють високу спорідненість до глюкокортикоїдного рецептора й отже мають протизапальну дію, а також протиалергенну, імунодепресивну й антипроліферативну активність, і призначені для лікування захворювань, які включають артрит, алергії й т.п.

35 Однак, насамперед в галузі FC й HRT у жінок існує гостра потреба в розробці прогестинів, які мають низьку спорідненість до інших гормональних рецепторів, але при цьому мають високу вибірну дію на рецептори прогестерону (PR) у різних тканинах-мішенях або в органах, таких, як молочна залоза й репродуктивний тракт.

40 Існує необхідність насамперед у прогестині подвійної дії, який має антипроліферативну дію в тканині молочної залози й у той же час який має сприятливу дію на ендометрій, оскільки відомо ряд епідеміологічних досліджень із взаємозв'язку між частотою захворювання раком молочної залози й використанням комбінованої пероральної контрацепції або HRT, насамперед при тривалому застосуванні [див., наприклад, К.Е. Malone й ін., *Epidemiologic Reviews* 15, 80-97 (1993) і Standford й ін., *Epidemiologic Reviews* 15, 98-107 (1993)]. Незважаючи на суперечливість і спірність представлених даних, є факти, які свідчать про те, що прийом вказаних засобів протягом багатьох років за певних обставин може привести до підвищення мітотичної активності нормальних епітеліальних клітин молочної залози. Отже, у цьому випадку потрібні прогестини з подвійним профілем активності, тобто які забезпечують сприятливу дію, наприклад, антипроліферативну дію на молочну залозу, і в той же час мають класичну прогестагенну дію на яєчники та/або матку.

45 Порівняно недавно запропоновані методи тестування лігандів рецепторів прогестерону, які мають тканинноспецифічність, [див. WO 02/054064]. Один з підходів до відбору лігандів рецепторів прогестерону (PR), які мають подвійний профіль активності, заснований на тому, що PR експресується у двох різних ізоформах (PR-A й PR-B), які здатні активуватися незалежно один від одного сполуками, які мають селективність до PR-A або до PR-B.

50 Обидві ізоформи рецептори експресуються у всіх досліджених органах-мішенях для прогестерону (наприклад, молочна залоза, матка). Однак, є строгий доказ того, що при опосередкуванні реакції-відповіді на прогестерон ізоформи PR-A й PR-B діють за тканинноспецифічним механізмом. На моделі нокаут-мишей, специфічних за ізоформами, встановлено, що PR-A й PR-B проявляють різну дію в тому самому органі. З урахуванням цих даних можна припустити, що PR-B є найбільш чутливим рецептором щодо проліферації й диференціації в молочній залозі, у той час як антипроліферативна дія прогестинів на епітелій матки й овуляцію, цілком імовірно, опосередковується рецептором PR-A [В. Mulac-Jericevic, *Science* 289, 1751-1754 (2000), Orla Conneely, *Endocrine Society Meeting*, Toronto, June 2000].

60 Таким чином, винахід, описаний в WO 02/054064, заснований на новій теорії про те, що ліганди PR, специфічні до однієї з ізоформ, можуть проявляти тканинноспецифічну модуляцію активності прогестину при гормональній терапії й контрацепції. Однак, у той час як [в WO 02/054064] пропонується спосіб ідентифікації лігандів PR, потенційно специфічних до ізоформ PR та/або тканеспецифічних лігандів, у даному винаході пропонуються специфічні нестероїдні прогестини, що проявляють високу селективність у відношенні ізоформ PR, а також мають несподівану двоїсту дію на різні PR в органах-мішенях, насамперед різним профілем активності

65

відносно матки/молочної залози.

5 Як вказано вище, однією із цілей даного винаходу є розробка нових прогестинів для використання при ФС, HRT і при лікуванні гінекологічних порушень. Іншою метою є нові прогестини, придатні для застосування при одержанні пероральних контрацептивів, які не містять естрогенів. Існує насамперед необхідність у нових прогестинах, які сприятливо впливають на PR одних органів-мішеней, таких, як матка, і при цьому не приводять до посилення негативної дії на PR інших органів-мішеней, такої дії, як проліферація/диференціація епітелію молочної залози. Таким чином, існує необхідність у розробці нових прогестинів, які мають двоїстий профіль активності відносно різних тканин- або органів-мішеней, переважно прогестинів, специфічних до тканин

10 матки/молочної залози.
Іншою ціллю даного винаходу є розробка способу селективного модулювання прогестерон-опосередкованих процесів у першій вибраній тканині, переважно в тканині матки, на відміну від другої вибраної тканини, переважно тканини молочної залози. Необхідно насамперед розробити спосіб селективного посилення антипроліферативної дії в тканині матки, при цьому слід виключити негативну дію, наприклад, на проліферацію й диференціацію в тканині молочної залози.

15 Ще однією ціллю даного винаходу є прогестини, селективні до ізоформ PR (переважно більш селективні у відношенні до PR-A, а не до PR-B). Необхідно також розробити способи селективної модуляції процесів, опосередкованих ізоформою PR, переважно PR-A, а також способів селективної активації транскрипції ізоформи PR, переважно транскрипції PR-A.

20 Несподівано виявилось, що всі вказані цілі досягаються за даним винаходом завдяки одержанню прогестинів загальної формули I, застосуванню вказаних прогестинів, а також завдяки способам модуляції процесів, опосередкованих прогестероном, які докладно описані нижче.

Першим об'єктом даного винаходу є сполука формули I, описана нижче. Переважною сполукою за даним винаходом є

25 (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід.

Другим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I окремо (наприклад, у пероральному контрацептиві, який не містить естрогенів), або необов'язково в суміші з 17α -етинілестрадіолом або іншим естрогеном як додатковим компонентом.

Третій об'єкт даного винаходу стосується сполуки загальної формули I для застосування в терапії.

30 Четвертий об'єкт даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, який включає сполуку формули I, для застосування в терапії.

П'ятим об'єктом даного винаходу є застосування сполуки загальної формули I або фармацевтичної композиції, яка включає вказану сполуку, для одержання лікарського засобу, призначеного для селективної модуляції процесу, опосередкованого рецептором прогестерону, у першій вибраній тканині, переважно тканині матки, у порівнянні із другою вибраною тканиною, переважно тканиною молочної залози, насамперед для застосування при контролі репродуктивної функції, гормон-замісній терапії або лікуванні гінекологічних порушень.

Шостий об'єкт даного винаходу стосується застосування сполуки загальної формули I як контрацептиву, переважно, контрацептиву, який не містить естрогенів, такого, як "таблетка прогестерону" (POP).

40 Сьомим об'єктом даного винаходу є спосіб селективної модуляції процесу, опосередкованого рецептором прогестерону, у першій вибраній тканині, переважно тканині матки, у порівнянні із другою вибраною тканиною, переважно тканиною молочної залози, насамперед для застосування при контролі репродуктивної функції, гормон-замісній терапії або лікуванні гінекологічних порушень, причому спосіб включає стадію введення суб'єктові сполуки загальної формули I.

45 Восьмий об'єкт даного винаходу стосується застосування сполуки загальної формули I для одержання лікарського засобу, призначеного для селективної активації транскрипції ізоформи A рецептора прогестерону у порівнянні із транскрипцією ізоформи B рецептора прогестерону, а також для селективного посилення дії, опосередкованої ізоформою A рецептора прогестерону, у порівнянні з дією, опосередкованою ізоформою B рецептора прогестерону.

50 Дев'ятий об'єкт даного винаходу стосується способу селективної активації транскрипції ізоформи A рецептора прогестерону в порівнянні із транскрипцією ізоформи B рецептора прогестерону, а також способу селективного посилення дії, опосередкованої ізоформою A рецептора прогестерону, у порівнянні з дією, опосередкованою ізоформою B рецептора прогестерону.

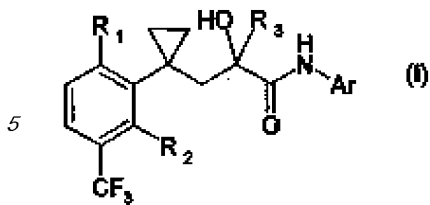
55 На Фіг.1 показані відмінності в стимуляції утворення термінальних й альвеолярних кінцевих потовщень при дії сполуки ((+)-1) у порівнянні з дією стандартного прогестину, промегестону (R5020), після підшкірного введення статевонезрілим самкам щура з видаленими яєчниками (екві-ефективною дози сполуки ((+)-1), у порівнянні з дозою 0,3мг/кг R5020).

На Фіг.2 показана стимуляція проліферації епітелію молочної залози, статевонезрілих самок щурів з видаленими яєчниками при дії сполуки ((+)-1) у порівнянні із стандартним прогестином R5020 (фарбування клітин маркером MIB-5).

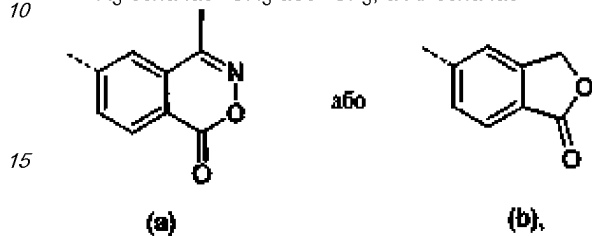
60 На Фіг.3 показана стимуляція утворення термінальних й альвеолярних кінцевих потовщень при дії R5020 (стандартний прогестин) і сполуки ((+)-1) після підшкірного введення статевонезрілим самкам щура з видаленими яєчниками (гранична величина).

На Фіг.4 показана антиестрогену активність сполуки ((+)-1) на ріст матки в щурів (маса вологої матки, маса сухої матки, товщина епітелію) у порівнянні з контрольною групою тварин, яким вводили естрадіол.

65 Першим об'єктом даного винаходу є нестероїдні прогестагени сполуки загальної формули I.



де R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F,
R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а Ar означає



або їх фармацевтично прийнятне похідне або аналог, за умови, що сполука не означає 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифторметилпропіоніламіно]фталід.

20 Термін "фармацевтично прийнятне похідне або аналог" сполуки загальної формули I, який використовується в описі заявки (див вище), означає сполуку, яка є похідною та/або в основному аналогічна до сполуки загальної формули I, вказаній вище, біологічна активність якої (in vitro та/або in vivo) також в основному ідентична до активності сполуки загальної формули I, визначеної кількісним та/або якісним методами.

25 Оскільки сполуки загальної формули I містять асиметричний центр, ці сполуки існують у двох різних стереоізомерних (енантіомерних) формах. Таким чином, сполуки за даним винаходом можна одержати у вигляді рацематів, тобто сумішей енантіомерів (які позначають, наприклад, (±)). Однак, сполуки за даним винаходом можна одержати у вигляді окремих (+) або (-), тобто у вигляді правообертального або лівообертального енантіомерів, наприклад, при використанні енантіоселективного синтезу або стандартних методів розділення, описаних, наприклад, нижче в прикладі 1. Передбачається, що (+) або (-) енантіомери, а також абсолютні конфігурації цих енантіомерів включені в обсяг винаходу.

30 Стандартні методи розділення відомі фахівцям у даній галузі. Наприклад, рацемати розділяють на чисті ізомери хроматографією на оптично активному носії (наприклад, на колонці Chiralpak AD™). Більш того, можна провести реакцію вільної гідроксильної групи (рацемічних) сполук формули I з оптично активною кислотою (наприклад, А-гідроксифенілоцтова кислота, камфорсульфонова кислота або винна кислота), при цьому утворюються діастереомерні ефіри, які можна розділити фракційною кристалізацією або хроматографією, а потім провести гідроліз із утворенням оптично чистих енантіомерів.

35 Переважними сполуками за даним винаходом є сполуки загальної формули I у формі (+)-енантіомера.

Приклади сполук загальної формули I включають наступні сполуки:

40 рацемат, (+) i

(-)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіоніламіно}фталід (((+)-1), ((+)-1) і ((-)-1)),

рацемат, (+) i

45 (-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бенз оксазин-1-он (((±)-2), ((+)-2) і ((-)-2)),

рацемат, (+) i

(-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он (((±)-3), ((+)-3) і ((-)-3)),

рацемат, (+) i

50 (-)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіоніламіно}фталід (((±)-4), ((+)-4) і ((-)-4)),

рацемат, (+) i

(-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бенз оксазин-1-он (((±)-5), ((+)-5) і ((-)-5)) і

рацемат, (+) i

(-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіоніламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин -1-он (((±)-6), ((+)-6) і ((-)-6)).

Переважаючими сполуками за даним винаходом насамперед є наступні сполуки:

60 ((±)-1), ((+)-1) і ((-)-1),

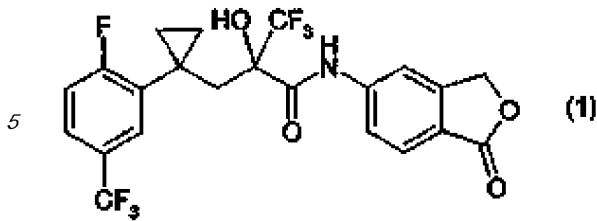
((±)-2), ((+)-2) і ((-)-2),

((+)-3), ((+)-3) і ((-)-3),

((±)-4), ((+)-4) і ((-)-4).

Найбільш переважно сполукою за даним винаходом є

65 5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифтор-метилпропіоніламіно}фталід, позначений в описі заявки, як сполука (1):



10 Як вказано вище, найбільш переважним є (+)-енантіомер 5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметил-феніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталіду, позначений в описі заявки, як ((+)-1).

Схема синтезу (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталіду ((+)-1), а також його фізичні властивості представлені в прикладі 1. Результати випробувань цієї сполуки *in vitro* й *in vivo* описані в прикладах 2, 3, 4 й 5.

Отримані у вказаних прикладах дані свідчать про те, що переважний прогестин ((+)-1) за даним винаходом характеризується ідеальним профілем активності *in vitro* й *in vivo*. За результатами визначення активності *in vitro* (див. прикладі 5) сполука ((+)-1) є селективним агоністом PR-A і проявляє більш високу специфічність до PR-A у порівнянні з PR-B (докладний опис специфічності сполук за даним винаходом у відношенні ізоформ PR, представлено у восьмому й дев'ятому об'єктах даного винаходу, як описано нижче). Встановлено, що сполука ((+)-1) селективно активує транскрипцію PR-A й у такий спосіб селективно підсилює дію, опосередковану PR-A.

Результати визначення профілю активності сполуки ((+)-1) *in vivo* свідчать про те, що сполука має високовибірну активність. Більш докладно, ((+)-1) проявляє надзвичайно високу активність у матці при збереженні вагітності й у той же час надзвичайно низьку активність у молочній залозі, тобто ((+)-1) не активує проліферацію й диференціацію клітин молочної залози (див. приклад 3), насамперед у діапазоні доз, які забезпечують збереження вагітності.

Сполука ((+)-1) є однією із найбільш активних прогестинів, активність яких досліджена *in vivo*. При випробуванні на інгібуванні овуляції (див. приклад 2) встановлено, що сполука ((+)-1) має активність, яка принаймні дорівнює активності стандартного прогестину, R5020 (промегестону), який використаний в даному експерименті. При випробуванні на збереження вагітності в щурів (див. приклад 3) встановлено, що сполука ((+)-1) має приблизно на порядок ($\times 10$) більш високу активність в порівнянні з левоноргестрелом (LNG). Більш того, при випробуванні за Клаубергом (трансформація ендометрію в кролика, див. приклад 4), спостерігається однакова прогестагенна активність сполуки ((+)-1) як при підшкірному, так і при пероральному введенні. Вказані результати свідчать про те, що ((+)-1) проявляє надзвичайно високу активність при пероральному введенні.

Більш того, сполука ((+)-1) не проявляє андрогенну й антиандрогенну активність *in vivo*, хоча характеризується помірною спорідненістю до андрогенного рецептора (AR). Відсутність андрогенної й антиандрогенної активності *in vivo* підтверджується при випробуванні на щурах після орхіектомії (зміни маси передміхурової залози й сім'яних пухирців). При випробуванні на збереження вагітності в щурів, показано, що навіть у дозі, яка в 100 перевищує дозу, необхідну для збереження вагітності, сполука ((+)-1) не проявляє андрогенної активності. Крім того, незважаючи на надзвичайно високу спорідненість сполуки ((+)-1) до глюкокортикоїдного рецептора (GR), сполука не проявляє ні глюкокортикоїдну, ні антиглюкокортикоїдну активність *in vivo*, як показано в експериментах із зміни маси тимуса. І нарешті, оскільки сполука ((+)-1) має мінімальну спорідненість *in vitro* до мінералокортикоїдного рецептора (MR) і естрогенового A-рецептора (AER) *in vitro*, слід очікувати, що сполука не буде проявляти MR- або AER-гормональну активність.

У зв'язку з описаними вище активністю й дією сполука ((+)-1) розглядається, як приклад інших сполук загальної формули I за даним винаходом.

Завдяки описаним вище сприятливим діям нових прогестинів за даним винаходом, насамперед (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталіду, тобто сполуки ((+)-1), такі прогестини придатні насамперед для застосування як контрацептиви, насамперед пероральних контрацептивів, які не містять естрогену, наприклад, для одержання таблеток прогестину (POP).

Другим об'єктом винаходу є фармацевтична композиція, яка включає прогестин загальної формули I, описаної вище, за умови, що сполука не є 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифторметилпропіонаміно]фталідом. Переважні фармацевтичні композиції, які містять переважні сполуки, вказані вище. Більш переважна фармацевтична композиція за даним винаходом включає 5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно} фталід (1), найбільш переважно (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметил-пропіонаміно}фталід ((+)-1).

Залежно від потрібної галузі застосування, наприклад, від стану, який підлягає лікуванню/впливу, або залежно від способу введення, фармацевтична композиція за даним винаходом (якщо вона не використовується як контрацептив, який не містить естрогену, який є одним із переважних варіантів застосування прогестинів за даним винаходом) може містити разом із сполукою загальної формули I, переважно зі сполукою ((+)-1), естрогеновий компонент. Наприклад, у випадку фармацевтичної композиції, призначеної для (пероральної) контрацепції (яка докладно описана нижче), як придатні естрагени використовують стандартні естрогени, які застосовують в комбінованій (пероральній) контрацепції. Незважаючи на те, що можна використовувати будь-який

природний естроген (насамперед естріол або естрадіол) або синтетичний естроген, стероїдний або нестероїдний, у цьому випадку переважним естрогеном, насамперед для перорального введення, є 17А-етинілестрадіол, а також складні ефіри, прості ефіри й інші похідні 17А-етинілестрадіолу.

Крім того, у комбінації зі сполуками загальної формули I, переважно зі сполукою ((+)-1), можна використовувати естратриєн-3-амідосульфонат [WO 96/05216 й WO 96/05217], отриманий з естрадіолу або етинілестрадіолу. У зв'язку із цим придатними також є 14А,15А-метиленстероїди, отримані з естрану, насамперед 14А,15А-метилен-17А-естрадіол, а також відповідні 3-амідосульфонат-похідні.

При використанні в гормон-замісній терапії (докладно описаній нижче) естроген необов'язково комбінують із прогестином загальної формули I за даним винаходом, переважно зі сполукою ((+)-1), причому естрогеном переважно є естрадіол, валерат естрадіолу або інші складні ефіри естрадіолу, а також кон'юговані (природні, наприклад, з кобили) естрогени.

У фармацевтичній композиції за даним винаходом сполука загальної формули I (як описано вище), переважно сполука ((+)-1), і необов'язково додатковий естрогеновий компонент, переважно 17А-етинілестрадіол, є присутньою/присутні в (фармацевтично) ефективній кількості. Кількість, призначена для введення (тобто "(фармацевтично) ефективна кількість"), змінюється в широкому інтервалі й залежить від стану, який підлягає лікуванню, від призначення, а також від способу введення. Така кількість дорівнює будь-якій потрібній ефективній кількості для конкретного лікування або застосування. Термін "фармацевтично ефективна кількість" відомий фахівцям у даній галузі.

Більш докладно, придатна фармацевтична композиція за даним винаходом, призначений для застосування в будь-якій галузі (тобто для пероральної контрацепції, включаючи як комбіновані пероральні контрацептиви, так і пероральні контрацептиви, які не містять естроген, наприклад, таблетки прогестину, для HRT і лікування гінекологічних порушень, а також інших захворювань) в основному містить добову дозу сполуки загальної формули I, переважно сполуки ((+)-1), яка звичайно становить від 0,01 до 2мг. Однак, дози, придатні для застосування в особливих специфічних випадках описані нижче.

У випадку прогестину за даним винаходом, переважно сполуки ((+)-1), який використовується у фармацевтичній композиції як комбінований пероральний контрацептив в комбінації з естрогеновим компонентом, як вказано вище, придатна добова доза для введення індивідуумові становить від 10мкг до 100мг. Переважна добова доза для введення індивідуумові становить від 10мкг до 1мг.

У випадку прогестину за даним винаходом, переважно сполуки ((+)-1), яка використовується у фармацевтичній композиції як пероральний контрацептив, який не містить естрогену, такого як таблетки прогестину, які не містять додатковий естрогеновий компонент, придатна добова доза для введення індивідуумові становить від 10мкг до 1мг, переважно від 30мкг до 300мкг або від 10мкг до 100мкг, хоча можна використовувати й більш низькі дози в діапазоні від 1мкг до 10мкг.

У випадку прогестину за даним винаходом, переважно сполуки ((+)-1), яка використовується у фармацевтичній композиції для HRT, придатна добова доза для введення індивідуумові становить від 10мкг до 10мг, переважно від 10мкг до 1мг (що відповідає 1/100 екві-ефективною дози ацетату медроксипрогестерону (МРА)), найбільш переважно від 10мкг до 100мкг.

У випадку прогестину за даним винаходом, переважно сполуки ((+)-1), яка використовується у фармацевтичній композиції для інших галузей застосування, на відміну від контрацепції або HRT, тобто при лікуванні гінекологічних порушень, таких як передменструальний синдром (який проявляється у вигляді головного болю, ознак депресії, затримки води), дисменорея, ендометріоз, міома або дисфункціональна кровотеча матки, кількість для введення в основному відповідає діапазону, вказаному вище для застосування в галузі СОС, РОР й HRT, однак доза може відрізнятись від вказаних величин залежно від очікуваної дії.

У випадку прогестину за даним винаходом, переважно сполуки ((+)-1), яка використовується у фармацевтичній композиції, яка містить естрогеновий компонент, насамперед 17А-етинілестрадіол, як описано вище, придатна добова доза естрогенового компонента для введення індивідуумові становить (або відповідає екві-ефективній дозі) від 0,01мг до 0,05мг, переважно від 0,015мг до 0,03мг 17А-етинілестрадіолу.

У випадку прогестину за даним винаходом, насамперед сполуки ((+)-1), яку вводять у комбінації з естрогеновим компонентом, переважно з 17А-етинілестрадіолом, як контрацептиву, переважно при комбінованій пероральній контрацепції (СОС), або при HRT, прогестин й естроген можна вводити одночасно, наприклад, в одній таблетці, або окремо відповідно до конкретної схеми лікування й навіть різними способами введення, наприклад, перорально і парентерально. При контрацепції (наприклад, при застосуванні пероральних контрацептивів, які не містять естрогену), а також при HRT, добові дози прогестину за даним винаходом, як вказано вище, переважно сполуки ((+)-1), і необов'язково (у випадку комбінованого перорального контрацептиву) естрогенового компонента, як вказано вище, можуть не змінюватися протягом усього менструального циклу в жінок або можуть змінюватися (для кожної сполуки незалежно одна від одної) впродовж менструального циклу в жінок, наприклад, як при відомій схемі прийому, яка включає два і більше етапів підвищення концентрації лікарського засобу, коли протягом менструального циклу концентрацію як прогестину, так й естрогену підвищують у два або більше етапи. Більш того, при послідовній схемі прийому в початковий період циклу вводять один естрогеновий компонент, а в другий період циклу вводять прогестин. Крім того, у випадку стандартної пероральної контрацепції введення прогестинів за даним винаходом, насамперед сполуки ((+)-1), і необов'язково додаткового естрогенового компонента, як описано вище, можна перервати на Х днів після періоду прийому у = 28-х, якщо цикл становить 28 днів, причому Х може становити, наприклад, 7, 6, 5, 4 або менше днів, а у може відповідно становити 21, 22, 23, 24 або більше днів. У випадку контрацептивів, які не містять естроген, таких як, наприклад, РОР, можна не переривати добове введення прогестину за даним винаходом, насамперед сполуки

((+)-1).

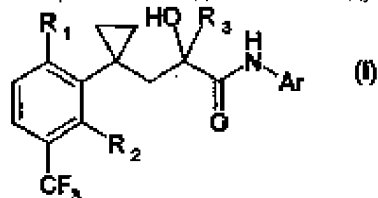
Фармацевтичні композиції одержують методами, відомими в даній галузі техніки, які більш докладно описані нижче. Із цією метою можна використовувати звичайні ад'юванти й інші придатні носії, розріджувачі, ароматизатори й т.п. залежно від застосовуваного способу введення, а також від конкретних властивостей активної сполуки, таких як розчинність, біодоступність і т.п. Можна використовувати носії й ад'юванти, які звичайно використовують у фармацевтиці, косметичній промисловості й споріднених галузях, [як вказано в енциклопедії Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, Т.4, стор.1-39 (1953); Journal of Pharmaceutical Sciences, т.52, стор.918ff (1963); H.v.Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, стор.72ff (1961); Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg(1971)].

Як описано вище, переважним способом введення прогестинів загальної формули I, переважно сполуки ((+)-1), або фармацевтичної композиції, яка включає згадану сполуку або за відсутності (такі як контрацептиви, які не містять естроген), або в присутності додаткового естрогенового компонента, такого як 17 α -етинілестрадіол, є пероральний спосіб, наприклад, таблетки, пігулки, драже, гелеві капсули, гранули, розчини, емульсії або суспензії. Для одержання фармацевтичних композицій, призначених для перорального введення, сполуки, придатні для даного винаходу, як описано вище, можна змішувати із широко поширеними ад'ювантами й носіями, такими як, наприклад, аравійська камедь, тальк, крохмаль, цукри (такі як, маніт, метилцелюлоза, лактоза), желатин, ПАР, стеарат магнію, водні або не водні ексципієнти, похідні парафіну, зшиваючі агенти, диспергувальні агенти, емульгатори, замаслювані, консерванти, ароматизатори (наприклад, ефірні масла) або підсилювачі розчинності (наприклад, бензилбензоат або бензиловий спирт). Активні інгредієнти в складі фармацевтичної композиції можна також диспергувати до мікрочастинок, наприклад, одержувати композицію з наночастинок.

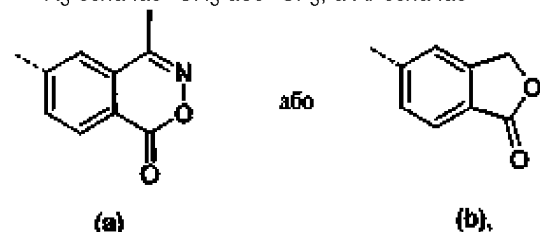
Можливі також інші способи введення, такі як парентеральне введення, наприклад, внутрішньоочеревинне, внутрішньом'язове (таке, як ін'єкція водних, масляних або інших розчинів, наприклад, пролонгована ін'єкція, при якій гормони повільно вивільняються в кров з резервуара й звідти доставляються в орган-мішень, наприклад, у гіпоталамус, щитовидну залозу або матку), підшкірне або черезшкірне введення. Для парентерального введення активні агенти розчиняють або суспендують у фізіологічно прийнятному розріджувачі, такому наприклад, як олії, у присутності або відсутності солюбілізаторів, ПАР, диспергувальних агентів або емульгаторів. Як олії, наприклад, використовують, без обмеження перерахованим, оливкову олію, арахісову олію, бавовняну олію, соєву олію, рицинову олію або кунжутну олію. Черезшкірне введення здійснюють за допомогою придатних пластирів, відомих у даній галузі техніки, які спеціально призначені для черезшкірної доставки активних агентів, необов'язково в присутності підсилювачів проникності. Для черезшкірного введення можна також використовувати емульсії, мазі, креми або гелі.

Іншим способом введення є живлення імплантату-резервуара, який включає інертний матеріал-носій, такий як біологічно деградовані полімери або синтетичні силікони, такі як силіконовий каучук. Вказані трансплантати сконструйовані таким чином, щоб забезпечувати вивільнення активного агента з контрольованою швидкістю протягом тривалого часу (наприклад, протягом від 3 до 5 років). Ще одним придатним способом введення є внутрішньовагінальні пристрої (наприклад, вагінальні кільця) або внутрішньоматкові системи (IUS), які містять резервуари для контрольованого вивільнення активних агентів, таких як прогестини за даним винаходом та/або естрогени, протягом тривалого часу. Такі IUS (наприклад, система Mirena™) вводять у порожнину матки, де відбувається безперервне вивільнення певної кількості гормону аж до 5 років (або до видалення системи). Кількість прогестину та/або естрогену, яка вивільняється за добу, відповідає добовим дозам, визначеним вище.

Третій об'єкт даного винаходу стосується сполуки формули I



де
R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F,
R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а Ar означає



або її фармацевтично прийнятному похідного або аналога, за умови, що сполука не означає 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифторметилпропіонаміно]фталід, призначеної для застосування в терапії.

Четвертий об'єкт винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка включає сполуку загальної формули I,

5 посилення дії, опосередкованої PR, у вказаній першій вибраній тканині, переважно тканині матки, у порівнянні з дією, опосередкованою PR, у вказаній другій вибраній тканині, переважно тканині молочної залози. Інакше кажучи, застосування й способи за даним винаходом забезпечують селективне посилення дії, опосередкованої PR, у першій вибраній тканині (переважно тканині матки), відносно (тобто в порівнянні) дії, опосередкованої PR, у другій вибраній тканині (переважно тканині молочної залози), тобто при цьому спостерігається роздвоєння (два види) активності по відношенню до процесів, опосередкованих PR у вказаних першій і другій вибраних тканинах-мішенях.

10 Таким чином, термін "селективне посилення дії, опосередкованої PR, у першій вибраній тканині в порівнянні з дією, опосередкованою PR, у другій вибраній тканині", не обмежується будь-якими абсолютними значеннями активності, опосередкованої PR, у першій і другій вибраних тканинах, а навпаки, включає такі випадки, у яких, наприклад, активність, опосередкована PR у другій вибраній тканині (переважно тканині молочної залози) низька або практично не виявляється, а активність, опосередкована PR у першій вибраній тканині (переважно тканині матки) надзвичайно висока або середня величини, але в будь-якому випадку ця активність підвищується в

15 порівнянні з активністю, опосередкованою PR у другій вибраній тканині. Найбільш переважно сполуки за даним винаходом, як вказано вище в п'ятому об'єкті, виявляють сприятливу та/або захисну дію по відношенню до дії, опосередкованої PR у статевому тракті, така як збереження вагітності, а також проявляють класичну прогестатичну дію, таку як інгібування овуляції й т.п., у порівнянні з небажаними діями, опосередкованими PR у молочній залозі, такими як проліферація/диференціація епітелію молочної залози. Таким чином, сполуки за даним винаходом проявляють надзвичайно високу активність у матці й відносно низьку активність у молочній залозі.

20 У зв'язку із цим, у даному винаході представлені прогестагенні сполуки, які мають чітко вибірний профіль активності прогестину й здатні індукувати сприятливу дію в одному прогестероновому органі-мішені, такому як матка, і при цьому не індукувати небажану дію в іншому прогестероновому органі-мішені, наприклад, у молочній залозі, такі як проліферація/диференціація тканини молочної залози (що приводить до утворення термінальних кінцевих потовщень у молочній залозі). Однак перевага даного винаходу не обмежується подвійним профілем активності в тканинах матки/молочної залози, а так само може використовуватися в інших комбінаціях тканин-мішеней, дія на які опосередковується рецептором прогестерону (PR).

25 Той факт, що сполуки загальної формули I, переважно сполуки ((+)-1), описані вище в даному об'єкті даного винаходу, мають вибірну активність (наприклад у матці й молочній залозі), підтверджується в прикладі 3, представленому нижче, де встановлено, що сполуки за даним винаходом, переважно сполука ((+)-1), проявляють високу прогестатичну активність *in vivo* у матці, тобто збереження вагітності, і значно більш низьку прогестатичну активність у тканині молочної залози, тобто у відношенні проліферації кінцевих потовщень у молочній залозі. У прикладах також представлений докладний опис біовипробувань, використаних для визначення здатності конкретної сполуки селективно модулювати опосередковану PR дію в першій вибраній тканині, переважно тканині матки, у порівнянні із другою вибраною тканиною, переважно тканиною молочної залози.

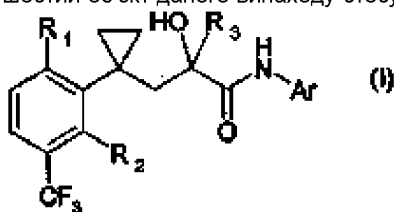
30 Однак, в основному можна зробити висновок, що для визначення достовірної селективної активності певної сполуки у відношенні опосередкованої PR дії в певній тканині-мішені в порівнянні з іншою тканиною-мішенню, необхідно виявити тип дії, яку індукує згадана сполука (наприклад, тип дії сполуки включає інгібування, відсутність впливу, посилення або збереження на постійному рівні дії, опосередкованої PR у згаданій тканині-мішені), а також визначити інтенсивність індукованої сполукою дії, переважно в порівнянні з дією відомого стандартного ліганду PR, такого як стандартний прогестин R5020 (промегестон). Потім отримані результати дії дослідженої сполуки в першій і другій тканині-мішені порівнюють й оцінюють із урахування необхідного медичного показання або галузі застосування (наприклад, контроль репродуктивної функції або HRT і т.п.). Докладний опис аналізів для дослідження тканинносPECIFICІФІЧНИХ лігандів прогестеронових рецепторів з використанням, з одного боку, випробувань *in vivo*, а з іншої сторони випробувань *in vitro*, а також комбінованих випробувань *in vitro/in vivo*, представлено [в заявці WO 02/054064], зміст якої включений в опис заявки як посилання. Наприклад, як придатний вид випробувань *in vivo* для визначення здатності конкретної сполуки селективно індукувати опосередковані PR дії в матці або яєчниках у порівнянні з молочною залозою можна використовувати біовипробування на моделях гризунів, які включають проліферацію/диференціацію епітелію молочної залози, збереження вагітності або проліферацію/диференціацію ендометрію, а також випробування на інгібування овуляції або суперовуляції. Однак, як вказано вище, даний винахід не обмежується прогестинами, селективними у відношенні матки/молочної залози, і так само може використовуватися у відношенні інших тканин або органів, дія на які опосередковується рецептором PR. Вибір і здійснення відповідних випробувань *in vivo* (описаних вище), насамперед з використанням інших тканин-мішеней на відміну від описаних у даному винаході, а також виявлення типу дії, індукованої певним досліджуваним прогестином у порівнянні із придатним стандартним прогестином, залежить від компетенції фахівця в даній галузі техніки.

35 Завдяки достовірному двоїстому профілю активності прогестинів загальної формули I, описаних вище, насамперед сполуки ((+)-1), відносно модуляції дій, опосередкованих PR, у різних органах-мішенях, чутливих до прогестерону, насамперед у молочній залозі й статевому тракті (у матці), лікарські засоби, які містять сполуки за даним винаходом (і необов'язково додатковий естрогеновий компонент) можна використовувати для лікування певних гінекологічних порушень, а також в галузі HRT. Застосування сполук за даним застосуванням як контрацептивів не завжди є чисто медичним показанням і включено в шостий об'єкт даного винаходу, який обговорюється нижче. До гінекологічних порушень належать, без обмеження перерахованим, наприклад, ендометріоз, міома, дисменорея, передменструальний синдром (PMS, який є загальним терміном для ряду симптомів, таких як болі в нижньому відділі живота, головні болі, набряк, депресія, дратівливість і т.п., які

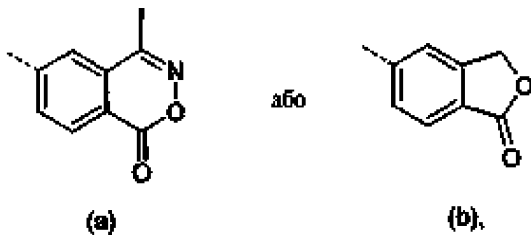
відчувають багато жінок за 6-8 днів до менструації) і дисфункціональна маткова кровотеча (викликана гормональним дефіцитом або дисбалансом). Сполуки за даним винаходом можна також використовувати для лікування нерегулярності менструального циклу. HRT використовують переважно для зниження інтенсивності клімактеричних симптомів, таких як менопаузальних симптомів (таких як припливи, нічна пітливість), остеопороз, сухість слизової, а також психічні симптоми (наприклад, депресія). Є навіть дані про те, що HRT запобігає розвитку серцево-судинних захворювань, хвороби Альцгеймера, раку прямої кишки й інших захворювань.

Що стосується передбачених і переважних способів введення, переважних доз, переважних додаткових інгредієнтів для лікарських засобів, а також необов'язкової присутності додаткового естрогенового компонента, то всі вказані характеристики описані в другому об'єкті винаходу. Всі положення щодо придатних, переважних, більш переважних і найбільш переважних варіантів здійснення винаходу так само стосуються й п'ятого об'єкта винаходу, тобто застосування сполук загальної формули I, включаючи 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифтор-метилпропіоніламіно]фталід, який був виключений у першому, другому, третьому й четвертому об'єктах даного винаходу з обсягу загальної формули I, для одержання лікарського засобу, призначеного для селективної модуляції дії опосередкованої PR, у першій вибраній тканині-мішені в порівнянні із другою вибраною тканиною-мішенню. Переважні варіанти вказаного об'єкта винаходу (а також інших об'єктів даного винаходу) включені також у відповідні залежні пункти формули винаходу, які стосуються кожного об'єкта.

У той час як п'ятим об'єктом даного винаходу є застосування сполук формули I винятково в медичних цілях, шостий об'єкт даного винаходу стосується застосування сполуки загальної формули I



де R_1 й R_2 незалежно один від одного означають -H або -F, R_3 означає -CH₃ або -CF₃, а Ar означає



або її фармацевтично прийнятному похідного або аналога, за умови, що 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифтор-метилпропіоніламіно]фталід не використовується як контрацептив.

Хоча контроль репродуктивної функції в загальному випадку й насамперед контрацепція в певних випадках застосовується винятково в медичних цілях (що стосується п'ятого об'єкта даного винаходу, описаного вище), звичайно прийнято вважати, що контрацепція (тобто запобігання вагітності) не стосується профілактики або лікування певних захворювань. Проте контрацепція з використанням прогестинів окремо (як пероральних контрацептивів, які не містять естроген, наприклад в POP) або в комбінації з естрогенами (як СОС) може виявляти додаткову сприятливу (медичну) дію поряд і крім запобігання вагітності. Відомо, що контрацептиви можуть виявляти лікувальну дію відносно певних захворювань, таких як аномальний характер кровотечі в процесі менструального циклу або передменструальний синдром, який характеризується симптомами, описаними вище при обговоренні п'ятого об'єкта даного винаходу. Контрацептиви також позитивно впливають на зовнішній вигляд шкіри. Більш того, жінки, які приймають контрацептиви, у меншому ступені страждають від запальних процесів у порожнині таза (PID) і в таких жінок знижений ризик захворювання раком яєчників, ендометріальним раком і раком ободової і прямої кишки.

Як вказано вище, нові прогестини за даним винаходом й переважно сполука ((+)-1) ефективно використовуються для одержання пероральних контрацептивів, які не містять естроген, таких наприклад, як прогестинові "мінітаблетки" (POP). Такі пероральні контрацептиви, які не містять естроген, придатні як альтернативний варіант для жінок з поганою переносимістю естроген-прогестинових композицій через певну дію естрогену, але проте згодні використовувати зручний спосіб гормональної контрацепції у формі таблеток. Крім того, контрацептиви, які не містять естрогену, привабливі також для жінок, які годують грудьми, тому що естроген пригнічує вироблення молока й, отже, у цьому випадку використання комбінованих контрацептивів типу естроген-прогестин не рекомендується.

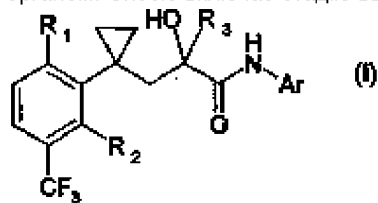
Нові прогестини за даним винаходом й переважно сполуку ((+)-1) можна використовувати не тільки для одержання пероральних контрацептивів, які повністю не містять естрогенів, але й для одержання пероральних контрацептивів, які в основному не містять естрогену. "В основному які не містять естрогену" означає значно меншу кількість естрогену в порівнянні з комбінованими пероральними контрацептивами, які містять

естроген-прогестин.

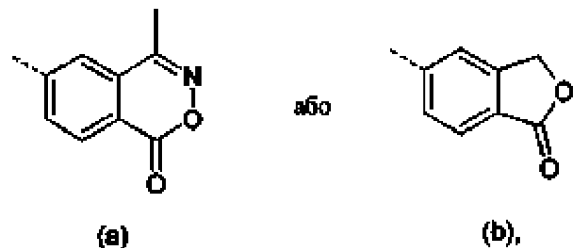
Однак, крім вищеописаних переваг контрацептивів, які включають тільки прогестини (тобто пероральні контрацептиви, які не містять естрогену), або контрацептивів у вигляді комбінації з естрогеном, контрацептиви, які включають прогестини за даним винаходом, вказані вище, переважно сполуку ((+)-1), по суті дозволяють виключити недоліки відомих контрацептивів, тому що прогестини за даним винаходом активують рецептор прогестерону тільки в специфічній тканині-мішені або органі-мішені (насамперед у матці), і лише в меншому ступені (або зовсім не активують) у будь-якій іншій небажаній тканині або органі (насамперед молочній залозі), тим самим забезпечуючи лікування з підвищеною переносимістю й зниження ймовірності серйозних побічних дій або навіть ризику подальшого погіршення стану пацієнта. Більш того, завдяки можливості регулювати модуляцію станів і процесів, опосередкованих PR, прогестинами за даним винаходом, насамперед сполукою ((+)-1), вказані сполуки можна вводити в значно більш низькій дозі у зв'язку з їх специфічністю до тканини-мішені в порівнянні з відомими прогестинами, які використовуються для одержання контрацептивів (а також для інших показань, описаних у п'ятому об'єкті даного винаходу). Інші об'єкти застосування прогестинів як контрацептивів можна знайти [в книзі "Kontrazeption mit Hormonen", H.-D. Taubert й H.Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (1995)].

У зв'язку із переважними варіантами шостого об'єкта даного винаходу, з одного боку, слід згадати пункти формули винаходу, а, з іншого боку, обговорення й опис другого об'єкта даного винаходу, а саме фармацевтичні композиції, які включають прогестини загальної формули I, переважно сполуку ((+)-1). Всі положення, вказані в другому об'єкті щодо способів введення, дозувань, комбінацій компонентів (насамперед додаткового й необов'язкового естрогенового компонента) і інших будь-яких переважних варіантів, так само стосуються шостого об'єкта винаходу, тобто застосування сполук загальної формули I для контрацепції.

Сьомий об'єкт даного винаходу стосується способу селективного модулювання процесів, опосередкованих рецептором прогестерону, у першій вибраній тканині або органі в порівнянні із другою вибраною тканиною або органом. Спосіб включає стадію введення ефективної кількості сполуки загальної формули (I)



де R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F,
R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а
Ar означає



або її фармацевтично прийняттого похідного або аналога, включаючи 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифторметилпропіонаміно]фталід, виключений у першому, другому, третьому, четвертому й шостому об'єктах даного винаходу з визначення загальної формули I або фармацевтичної композиції, що включає таку сполуку загальної формули I, суб'єктові, який потребує такої селективної модуляції процесів, опосередкованих рецептором прогестерону.

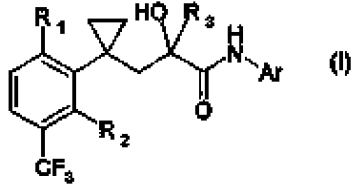
Що стосується сьомого об'єкта даного винаходу, то селективна модуляція процесів, опосередкованих рецептором прогестерону, у першій вибраній тканині в порівнянні із другою вибраною тканиною, наприклад, включає (як й в інших вказані вище об'єктах винаходу) селективне підвищення необхідної та/або захисної дії в першій вибраній тканині-мішені, переважно в тканині матки, або в органі-мішені, переважно в матці, у порівнянні з небажаною дією, опосередкованою PR, (такою як проліферація/диференціація) у другій тканині-мішені, переважно тканині молочної залози, або в органі-мішені, переважно в молочній залозі. Однак, передбачається, що даний винахід не обмежується подвійною (вибірною) активністю прогестинів за даним винаходом в матці/молочній залозі, і даний винахід включає подвійну (вибірну) активність у відношенні будь-яких інших вибраних першої й другої тканин-мішеней, вплив на які, опосередковується PR. Що стосується переважних варіантів винаходу, а також докладного роз'яснення терміну "модуляція процесів, опосередкованих PR, у першій вибраній тканині в порівнянні із другою вибраною тканиною", то все сказане так само стосується описаного вище у зв'язку з іншими об'єктами винаходу, насамперед з п'ятим об'єктом.

Як уже зазначалося у зв'язку з п'ятим об'єктом даного винаходу, а також шостим об'єктом винаходу, індивідуум, переважно ссавець, найбільш переважно людина, який потребує такої селективної модуляції процесів, опосередкованих прогестероном, являє собою, наприклад, жіночу особину, якій необхідно (за медичними показниками) або бажає запобігти вагітності. Таким чином, як згадувалося вище, спосіб за сьомим об'єктом даного винаходу можна використовувати для контрацепції. У зв'язку із цим, все вищевказане щодо застосування прогестинів за даним винаходом як контрацептивів, так само стосується способу за сьомим об'єктом винаходу,

включаючи переважні варіанти відносно дозувань, курсів лікування, способів введення, необов'язкової комбінації прогестинів за даним винаходом з естрогенами й т.п.

Поряд з контрацепцією, до медичних показань, при яких очікується сприятливе від модуляції процесів, опосередкованих PR, або при яких потрібна модуляція процесів, опосередкованих PR, належать, наприклад, гормон-замісна терапія або лікування гінекологічних порушень. Всі вказані показання докладно описані, наприклад, у п'ятому об'єкті винаходу й так само стосується сьомого об'єкта винаходу.

Восьмий і дев'ятий об'єкти даного винаходу стосуються застосування сполук загальної формули I

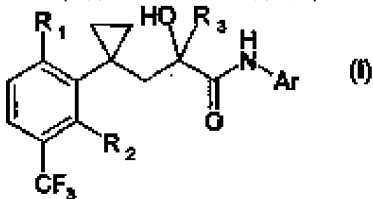


де R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F,
R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а
Ar означає

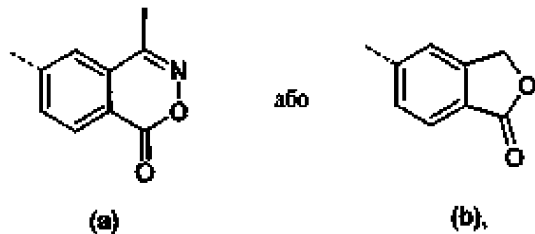


або їх фармацевтично прийнятого похідного або аналога, включаючи 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифторметилпропіонаміно]фталід, виключений у першому, другому, третьому, четвертому й шостому об'єктах даного винаходу з визначення загальної формули I, для одержання лікарського засобу, призначеного для селективної активації транскрипції PR-A відносно транскрипції PR-B або для селективного збільшення опосередкованих PR-A дій у відношенні опосередкованих PR-B дій.

Восьмий і дев'ятий об'єкти даного винаходу стосуються також способів селективної активації транскрипції PR-A відносно транскрипції PR-B і способів селективного збільшення опосередкованих PR-A дій у відношенні опосередкованих PR-B дій, причому способи включають стадію введення сполуки загальної формули I



де R₁ й R₂ незалежно один від одного означає -H або -F,
R₃ означає -CH₃ або -CF₃ й
Ar означає



або їх фармацевтично прийнятого похідного або аналога, але включаючи сполуку 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифторметилпропіонаміно]фталід, виключений у першому, другому, третьому, четвертому й шостому об'єктах даного винаходу з визначення загальної формули I, суб'єктові, який має потребу в такій селективній активації транскрипції PR-A в порівнянні із транскрипцією PR-B або для селективного посилення процесів, опосередкованих PR-A, у порівнянні із процесами, опосередкованими PR-B.

Як показано нижче в прикладі 5, встановлено, що прогестини за даним винаходом, насамперед сполука (+)-5-[2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифтор-метилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно]фталід, ((+)-1), селективно активують транскрипцію PR-A й у такий спосіб селективно індукують вплив, опосередкований PR-A, і при цьому переважно не впливають на транскрипцію PR-B і на вплив, опосередкований PR-B.

Як вказано в розділі "Рівень техніки" й [описано у статтях Mulac-Jericevic й O.Conneely], ізоформа PR-B ймовірно є найбільш чутливим рецептором відносно проліферації й диференціації клітин молочної залози, у той час як антипроліферативна дія прогестинів на епітелій матки або овуляцію, очевидно, опосередковується ізоформою PR-A [B.Mulac-Jericevic, Science 289, 1751-1754 (2000), Orla Conneely, Endocrine Society Meeting,

Toronto, June 2000]. Таким чином, як вказано вище, прогестини проявляють селективність у відношенні ізоформи А рецептора прогестерону, тобто прогестини, які активують транскрипцію PR-A і переважно в той же час не впливають на транскрипцію PR-B, очевидно, селективно підвищують дію, опосередковану PR, у матці й при цьому переважно не впливають на дію, опосередковану PR, у молочній залозі. Підтвердження такого взаємозв'язку між специфічністю ізоформ PR і тканинної специфічністю лігандів PR описано раніше [в заявці WO 02/054064]. У даному винаході цей принцип також підтверджується в прикладах 3 й 5, де, наприклад, встановлено, що переважна сполука за даним винаходом, сполука ((+)-1), є селективним і високоактивним агоністом PR-A, і таким чином, проявляє в значній мірі вибірну активність *in vitro* у відношенні ізоформи PR-A у порівнянні з ізоформою PR-B, а також активність *in vivo* відносно різних тканин-мішеней, індукуючи необхідні й сприятливі дії в тканині матки й при цьому не виявляючи небажаних дій у тканині молочної залози, таких як проліферація/диференціація клітин молочної залози.

Однак, застосовність даного винаходу не обмежується системою матка-молочна залоза, і може бути поширена на інші системи органів-мішеней для прогестерону. По суті будь-який стан, асоційований із процесами, опосередкованими PR, можна лікувати з використанням прогестинів за даним винаходом або завдяки одержанню лікарського засобу (за восьмим об'єктом винаходу), або завдяки способам, які включають введення вказаних прогестинів (за дев'ятим об'єктом даного винаходу). Передбачається, що все вищевказане у зв'язку з іншими об'єктами винаходу у відношенні переважних прогестинів за даним винаходом, способів введення, дозувань і курсів лікування, комбінацій з іншими компонентами, такими як естрогени й т.п., так само стосуються восьмого й дев'ятого об'єктів.

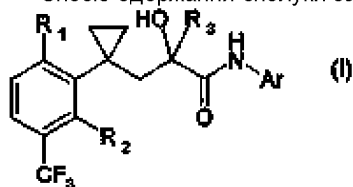
Слід зазначити, що селективність (або специфічність, яка у тексті заявки є синонімом селективності) прогестину за даним винаходом до ізоформи PR-A у порівнянні з ізоформою PR-B означає відмінності в ефективності транскрипції, індукованої цим прогестином у клітинах, трансфектованих PR-A, у порівнянні із клітинами, трансфектованими PR-B. Переважно величина такої відмінності вище або дорівнює 10%, більш переважно вище або дорівнює 15% і найбільш переважно вище або дорівнює 20%. Термін "ефективність транскрипції" означає реакцію-відповідь, яка спостерігається при певній концентрації досліджуваного прогестину в порівнянні із стандартним прогестином (наприклад, з R5020) як у клітинах, трансфектованих PR-A, так й у клітинах, трансфектованих PR-B.

Крім терміну "ефективність транскрипції" для оцінки селективності досліджуваного прогестину у відношенні PR-A або PR-B використовують інший параметр - "активність", тобто величину EC₅₀ (або технічний еквівалент цієї величини - ED₅₀), яку визначають *in vitro* у клітинах, трансфектованих або PR-A, або PR-B. Переважна відмінність у активності, яка спостерігається для певного досліджуваного прогестину в трансфектованих PR-A клітинах у порівнянні із клітинами, трансфектованими PR-B, становить величину, яка дорівнює або вище 10. Більше докладний опис визначення ефективності транскрипції й активності можна знайти в прикладі 5, представленим нижче, а також [у заявці WO 02/054064], включеної в опис заявки як посилання. Як показано в прикладі 5, сполуки за даним винаходом, насамперед сполука ((+)-1), є високоактивними агоністами, які мають селективність у відношенні PR-A.

Крім застосування *in vivo*, описаного вище для прогестинів за даним винаходом у зв'язку з їх специфічністю у відношенні ізоформи PR-A, здатність цих сполук селективно активувати транскрипцію PR-A можна також використати, наприклад, для аналізу *in vitro*, який включає обидві ізоформи PR, для діагностики або наукових досліджень. Таким чином, восьмий і дев'ятий об'єкти даного винаходу також стосуються застосування *in vitro* і способам, які стосуються тільки рівня рецептора. Наприклад, сполуки за даним винаходом, переважно сполука ((+)-1), можна використовувати як стандарт для оцінки специфічності ізоформ PR у відношенні інших лігандів PR. У зв'язку із цим сполуки за даним винаходом можна включати в набори для діагностики або для наукових досліджень, призначені для визначення здатності інших сполук селективно активувати транскрипцію ізоформ PR. Сполуки за даним винаходом можна також використовувати для ідентифікації клітин, специфічних до ізоформ PR, які можна у свою чергу використовувати для певних діагностиків або для наукових досліджень.

Докладні умови випробувань *in vitro* прогестинів, які мають специфічність до ізоформи PR, які були використані в прикладі 5, [описані в WO 02/054064], яка включена в опис заявки як посилання. В WO 02/054064 насамперед описані методи одержання клітин, стійкої трансфектованих плазмідною, яка експресує PR-A або PR-B, методи детектування транскрипції PR-A й PR-B і методи детектування лігандів PR, специфічних до ізоформ PR. [В WO 02/054064] описаний також метод аналізу тканинносPECIFIC лігандів PR.

Спосіб одержання сполуки загальної формули I



де R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F,
R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а
Ar означає

й однократно водою. Фазу етилацетату сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент:гексан/етилацетат, 5:1), при цьому одержували 4,5г 1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегіду.

3-[1-(2-Фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонова кислота

До розчину 5,0г етилового ефіру 2-діетилфосфоно-2-етоксіоцтової кислоти в 40мл тетрагідрофурану протягом 20хв. при охолодженні льодом додавали 10мл 2М розчину діізопропіламіду літію в тетрагідрофурані/гептані/толуолі. Суміш перемішували при 0°C впродовж 30хв., а потім при 0°C впродовж 30хв. додавали по краплях 1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегід в 30мл тетрагідрофурану, Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 20год., потім додавали 2н. сірчану кислоту, екстрагували етилацетатом, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Неочищений продукт розчиняли в 50мл етанолу й проводили гідроліз у присутності 33мл 2М розчину гідроксиду натрію, при цьому одержували 5,2г кислоти, яку протягом декількох годин при інтенсивному перемішуванні кип'ятили із зворотним холодильником у суміші з 180мл 2н. сірчаної кислоти. Продукт екстрагували етилацетатом, екстракт промивали водою й концентрували, при цьому одержували 4,6г 3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти у вигляді масла жовтих кольорів.

5-{3-[1-(2-Фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіононіламіно}фталід

До 2,9г 3-[1-(2-Фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти в 15мл диметилацетаміду при -10°C додавали 0,84мл тіонілхлориду. Суміш перемішували при -10°C впродовж 30хв., потім при 0°C впродовж 1год. і додавали до 1,95г 5-амінофталіду (або, навпаки, 5-амінофталід можна додати до суміші). Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16год., додавали 2М хлористоводневу кислоту й етилацетат, органічні фази промивали водою до нейтрального значення рН, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат, 1:1), після перекристалізації з діізопропілового ефіру одержували 2,4г

5-{3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіононіламіно}фталіду. $T_{пл.} 168^{\circ}C$.

(±)-5-{2-Гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіононіламіно}фталід ((+)-1)

2,7г 5-{3-[1-(2-Фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіононіламіно}фталіду розчиняли в 15мл диметилформаміду й при охолодженні на льодяній бані додавали 4,25мл трифторметилтриметилсилану й 972г карбонату цезію. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18год., при охолодженні на льодяній бані додавали 6,5мл 1М розчину тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурані й отриману суміш перемішували протягом 1год. Потім додавали воду й суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат, 3:2), при цьому одержували фракцію 1, яка містить 760мг вихідного матеріалу й фракцію 2, яка містить 880мг (±)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіононіламіно}фталіду ((±)-1). $t_{пл.} 158^{\circ}C$.

Розділення енантіомерів сполуки ((±)-1)

Суміш енантіомерів сполуки ((±)-1) розділяли хроматографією на хіральному носії (колонка Chiralpak AD, фірма Daicel), елюент: гексан/етанол, 97:3, при цьому одержували 2,4г рацемату:

першу фракцію, яка містить 867мг

(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіононіламіно}фталіду

((±)-1), $t_{пл.} 162-163^{\circ}C$, $[A_D]^{25} +114,5^{\circ}$ (з 0,5, хлороформ),

і другу фракцію, яка містить 860мг

(-)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіононіламіно}фталіду((-)-1), $t_{пл.} 163-164^{\circ}C$, $[A_D]^{25} -113,7^{\circ}$ (з 0,5, хлороформ).

б) Одержання (±)-, (-)- і (+)-6-(2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіононіламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону (1±)-, (+)- і (-)-2):

1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропілкарбонітрил

Сполуку одержували з (2-фтор-3-трифторметилфеніл)ацетонітрилу аналогічно до того, як описано при одержанні 1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропілкарбонітрилу (див. приклад 1а). $t_{кип.} 120^{\circ}C$ при 0,04гПа.

1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегід

Сполуку одержували з 1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропілкарбонітрилу аналогічно до того, як описано при одержанні 1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегіду (див. приклад 1а).

3-[1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонова кислота

Сполуку одержували з 1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегіду аналогічно до того, як описано при одержанні 3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти (див. приклад 1а). $t_{пл.} 177^{\circ}C$ (розкл.).

6-{3-[1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіононіламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

Сполуку одержували з 3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти аналогічно до того, як описано при одержанні

6-{3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіононіламіно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону (див. приклад 1в), $t_{пл.} 117-118^{\circ}C$.

(±)

)-6-{2-Гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((±)-2)

Вказану в заголовку сполуку одержували 3
5 6-{3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону аналогічно до того, як описано при одержанні сполуки ((±)-1) у прикладі 1а. $t_{пл}$. 200-201°C.

Розділення енантіомерів сполуки ((±)-2)

Енантіомери (+) і (-) розділяли аналогічно до того, як описано в прикладі 1а, при цьому одержували:

першу фракцію, яка містить

10 (-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((-)-2), $t_{пл}$. 171-173°C, $[A_D]$ -115,2° (з 0,5, хлороформ) і другу фракцію, яка містить (+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((+)-2), $t_{пл}$. 168-173°C.

в) Одержання (±)-, (+)- і

15 (-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону ((±)-, (+)- і (-)-3):

6-{3-[1-(3-Трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он

20 До 6,0г 3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти [отриманої, як описано в WO 98/54159] в 60мл диметилацетаміду при -10°C додавали 1,8мл тіонілхлориду. Суміш перемішували при -10°C впродовж 30хв. і при 0°C впродовж 1год., а потім додавали до 5г 6-аміно-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону. Суміш витримували при кімнатній температурі протягом 16год., потім розподіляли між водою й етилацетатом, органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат, 10-20%), при цьому одержували 6,78г

25 6-{3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону. $t_{пл}$. 136-139°C.

(±)
)-6-{2-Гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он((±)-3)

30 215мг 6-{3-[1-(3-Трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону розчиняли в 7,5 сухого тетрагідрофурану, при охолодженні на льодяній бані додавали 0,32мл 3М розчину метилмагнійброміду в ефірі й перемішували при 0°C впродовж 30хв. Потім реакційну суміш виливали в насичений розчин хлориду амонію й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й упарювали. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат, 0-20%), при цьому одержували першу фракцію, яка містить 80мг вихідного матеріалу й другу фракцію, яка містить

35 95мг 6-{2-гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-ону ((±)-3). $t_{пл}$. 75-76°C.

Розділення енантіомерів сполуки ((±)-3)

40 Енантіомери (+) і (-) розділяли аналогічно до того, як описано в прикладі 1а для сполуки ((±)-1), при цьому одержували:

першу фракцію, яка містить

45 (-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((-)-3), $t_{пл}$. 129-130°C, $[A_D]$ -54,8° (з 0,5, хлороформ) і другу фракцію, яка містить (+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((+)-3), $t_{пл}$. 132-135°C, $[A_D]$ +55,2° (з 0,5, хлороформ).

г) Одержання (±)-, (+)- і

50 (-)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталіду, сполуки ((±)-, (+)- і (-)-4):

1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропілкарбонітрил

Сполуку одержували з (2-фтор-3-трифторметилфеніл)ацетонітрилу аналогічно до того, як описано при одержанні 1-(2-фтор-5-трифторметил-феніл)циклопропілкарбонітрилу (див. приклад 1а). $t_{кип}$. 120°C при 0,04ГПа.

1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегід

55 Сполуку одержували з 1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегіду аналогічно до того, як описано при одержанні 1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегіду (див. приклад 1а).

3-[1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонова кислота

Сполуку одержували з 1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропілкарбальдегіду аналогічно до того, як описано при одержанні 3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти (див. приклад 1а). $t_{пл}$. 177°C (розкл.).

60 5-{3-[1-(2-Фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонаміно}фталід

Сполуку одержували з 3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)-циклопропіл]-2-оксопропіонової кислоти й 5-амінофталіду аналогічно до того, як описано при одержанні 5-{3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіонаміно}фталіду (див. приклад 1а). $t_{пл}$. 157-158°C.

(±)-5-{2-Гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід ((±)-4)

65 Вказану в заголовку сполуку одержували 3

5-{3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-оксопропіоніламіно}фталіді аналогічно до того, як описано при одержанні сполуки ((±)-1) у прикладі 1а. $t_{пл}$ 212-214°C.

Розділення енантіомерів сполуки ((±)-4)

5 Енантіомери (+) і (-) розділяли аналогічно до того, як описано в прикладі 1а для сполуки ((±)-1), при цьому одержували:

першу фракцію, яка містить (-)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіоніламіно}фталід((±)-4), $t_{пл}$ 165-166°C, $[A_D]$ -115,5° (з 0,5, хлороформ) і другу фракцію (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіоніламіно}фталід ((±)-4), $t_{пл}$ 164-166°C.

Приклад 2

Визначення прогестогенної активності *in vivo* за інгібуванням овуляції

15 Перед початком випробувань проводили спостереження за самками щурів (масою від 190 до 210г) протягом двох менструальних циклів. Для наступних випробувань відбирали тварин з регулярним 4-денним циклом. Починаючи з фази матотічки, тварині протягом 4 днів (1-4 дні циклу) вводили аналізовану сполуку й контролювали проходження циклу.

При підшкірному введенні аналізовані сполуки розчиняли в бензилбензоаті/рициновій олії (1+9об./об.) і вводили добову дозу в об'ємі 1мл/кг маси тіла.

20 При пероральному введенні досліджувані сполуки суспендували в рідині-носії (85мг Мурґ^R в 100мл 0,9% розчину NaCl мас./об.) і вводили добову дозу в об'ємі 2мл/кг маси тіла.

Оцінка результатів

25 На четвертий день після введення аналізованої сполуки тварин з тічкою або матотічкою піддавали однобічній оваріектомії при анестезії ефіром. Одержували препарати маткових труб і досліджували під мікроскопом на наявність яйцеклітин. На п'ятий день всіх тварин (інтактних та із частково видаленими яєчниками) умертвляли діоксидом вуглецю, маткові труби консервували й аналізували вказаним методом. Потім визначали кількість тварин (в %) з інгібованою овуляцією.

30 На наведених нижче таблицях 1а й 1б показано, що в дорослих самок щурів сполука ((+)-1) ефективно інгібує овуляцію за рахунок пригнічення секреції LH. У таблиці 1а показано, що величина EC₅₀ для сполуки ((+)-1) становить 45мкг/кг, тобто сполука проявляє високу прогестатичну активність. Порівняння із стандартним прогестином R5020 (промегестон) *in vivo*, що сполука ((+)-1) є однією з найбільш активних серед відомих прогестинів, оскільки вона в 1-2 рази більш ефективна, ніж R5020 (див. таблицю 1б).

35

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

40

	R5020 (стандарт)	Сполука ((+)-1)	((+)-1) (кратність у порівнянні з R5020)
Інгібування овуляції (щур) EC ₅₀	0,06мг/кг	0,04мг/кг	1-2

45 Приклад 3

Випробування на селективність *in vivo* у системі молочна залоза/матка

а) Біоаналіз для визначення впливу на проліферацію/диференціацію в епітелії молочної залози щурів

50 Метою даного аналізу є оцінка впливу прогестинів на розвиток молочної залози, насамперед на утворення кінцевих потовщень у молочній залозі в щурів, що піддавалися впливу естрогену. Поряд з іншими гормонами (пролактин, естрогени, глюкокортикоїди, гормони росту й т.п.) прогестини індукують проліферацію й диференціацію епітелію молочної залози. Вказані гормони беруть участь у морфогенезі альвеолярних і кінцевих потовщень, ділянок утворення білків молока й секреції в просвіті проток.

55 Для визначення впливу досліджуваних прогестинів за даним винаходом, насамперед сполуки ((+)-1), на диференціацію й проліферацію в молочній залозі, у самок статевонезрілих щурів (Wistar Han, SPF) у віці 21 день видалляли яєчники за 4-6 днів до початку випробувань. Тваринам впродовж 6 днів вводили стандартний естроген (естрон (Е-1, 70мкг/кг) і аналізований прогестин ((+)-1) (підшкірно, 0,1мл/50г маси тіла, носій бензилбензоат/рицинова олія, 1:4об./об.). Контрольній групі вводили носій, естрон за відсутності прогестину, естрадіол у суміші з відомим прогестином, наприклад, R5020 (промегестон). Після шестиденної обробки тварин умертвляли діоксидом вуглецю.

60 Для загального гістологічного дослідження тваринам виголювали ділянку лівої черевної пахової ділянки молочної залози, ділянку вирізали й видалляли разом зі шкірою. Для гістологічних/імуногістохімічних досліджень праву черевну пахову молочну залозу вирізали й видалляли з тіла разом із сполучною тканиною, а потім фіксували в 3,7% формаліні в буферному розчині PBS (фосфатно-сольовий розчин, який не містить Ca²⁺/Mg²⁺).

65 Загальне гістологічне дослідження

5 Препарати фіксували в спирті/формаліні за методом Телесніцького (див. нижче) протягом ночі. Потім тканину молочної залози й підшкірний шар відокремлювали від шкіри й препарати знову фіксували протягом ночі. Наступні стадії обробки включали: 70% етанол, 1,5год.; ацетон, 3×1,5год.; ацетон протягом ночі; ізопропанол, 1,5год.; 96% етанол, 2год.; гематоксилін-залізо, 3год.; вода VE, спочатку препарати промивали, потім витримували 2×0,5год.; 70% етанол, протягом ночі; 80% етанол, 1,5год.; 96% етанол, 1,5год.; ізопропанол, 1,5год. Потім препарати переносили в чашки Петрі й інкубували в толуолі протягом приблизно 1год., тобто до повного занурення в розчин. Потім препарати обробляли кедровою олією (фірма Merck, №1.06965). Вище наведена мінімальна тривалість інкубації, яку можна збільшити, наприклад, час інкубації в 70% етанолі після фіксації можна збільшити принаймні до приблизно 2,5год.

10 Розчини, необхідні для загального гістологічного дослідження під мікроскопом

а) Спирт/формалін за Телесніцьким: 81,8мл 37% формальдегіду, 1636мл 70% етанолу, 81,8мл льодяної оцтової кислоти (додати безпосередньо перед використанням) (всього 1800мл).

15 б) Маточний розчин гематоксиліну: 10г гематоксиліну (фірма Merck, №1.15938), 100мл 96% етанолу. Перед використанням розчин необхідно витримати при 37°C впродовж 48год. Розчин можна зберігати в темряві протягом необмеженого періоду часу.

в) Робочий розчин гематоксилін/залізо: 15,2мл профільтованого маточного розчину гематоксиліну, 1374мл 96% етанолу, 91,1мл FeCl₃·6H₂O (s.4), 220мл 1M HCl (кінцевий об'єм 1700мл), 2M NaOH до pH1,25.

20 г) Розчин FeCl₃·6 H₂O: 1,07г FeCl₃·6 H₂O (фірма Merck, №1.03943), 90,2мл води VE, 0,92мл 37% HCl (кінцевий об'єм 91,1мл).

25 Число кінцевих потовщень поблизу соска в напрямку хвоста підраховували під мікроскопом при 40-кратному збільшенні. Досліджувана площа повинна становити приблизно 1,8мм². Для препаратів з високим ступенем диференціації цю площу зменшували, при цьому підраховували принаймні 250 потовщень. Після підрахунку розраховували число кінцевих потовщень на 1мм².

Оцінка результатів

Підраховували число кінцевих й альвеолярних потовщень на 1мм²±СВ (стандартне відхилення).

30 Прогестагенну дію досліджуваного прогестину визначали у вигляді граничної величини, при якій утворюються кінцеві й альвеолярні потовщення (див. Фіг.3) (тобто визначали концентрацію, при якій вперше спостерігається помітна прогестагенна дія) або у вигляді еквіефективної дози, яка потрібна для досягнення рівня диференціації, яка спостерігається при введенні 0,3мг/кг контрольного промегестону (R5020) (див. Фіг.1). Дані, представлені на Фіг.1, тобто відмінності в дії на різні групи тварин аналізували з використанням дисперсійного аналізу ANOVA (метод Дунна). На Фіг.3 різницю впливу на різні групи оцінювали з використанням критерію Ст'юдента в порівнянні з контрольною групою (естрон). На Фіг.1 і Фіг.3 зірочками вказані значні відмінності.

35 Імуногістохімічний аналіз із використанням маркера MIB-5 [за модифікованим методом C Gerlach й ін., Lab. Invest. 77(6), 697-698 (1997)].

40 Для більш повної оцінки проліферації епітелію молочної залози клітини проявляли маркером проліферації MIB-5 за наступною методикою (див. Фіг.2). Молочні залози фіксували в 4% формальдегіді/PBS протягом 24год. і занурювали в парафін, зрізи (4мкм) поміщали на предметні стекла, депарафінізували, обробляли мікрохвилями протягом 10хв. у цитратному буферному розчині (pH6,0) і промивали PBS. Потім зрізи блокували 3% H₂O₂/метанолом протягом 15хв., набором Blockingkit (фірма Vector, №SP-2001) протягом 10хв., інкубували в сироватці щура, розведеної PBS (1:2) протягом 30хв. для зниження неспецифічного фарбування й промивали PBS. Зрізи інкубували протягом 1год. у розчині моноклональних антитіл MIB-5 (фірма Dianova, №Dia-5055) (розведених 1:200 в PBS/0,2% БСА), специфічних до антигену щура Ki-67. Потім зрізи двічі промивали PBS/0,2% Твін-20, інкубували протягом 1год. із біотинільованими щурачими анти мишиними вторинними антитілами (фірма Dianova, №425-066-100) (розведеними 1:200 в PBS/0,2% Твін-20), знову двічі промивали PBS/0,2% Твін-20, а потім інкубували з комплексом авідин/біотин/пероксидаза (набір Versrain Elite ABC Kit №PK-6100) протягом 1год. Зрізи проявляли діамінобензидином (набір Zymed Substrate Kit). Всі стадії проводили при кімнатній температурі.

50 Оцінка результатів

55 Для характеристики досліджуваної сполуки визначали число пофарбованих MIB-5 клітин епітелію молочної залози у відсотках. На Фіг.2 показаний відсоток позитивних до MIB-5 клітин епітелію ± стандартне відхилення. Відмінності між групами оцінювали за допомогою програми ANOVA (критерій Ст'юдента-Бонферроні). На Фіг.2 зірочками вказані істотні відмінності (p<0,05). Отримані результати обговорюються в розділі в).

б) Випробування на збереження вагітності в щурів

60 При кастрації в щурів індукується переривання вагітності. Прогестини (у суміші з естрогенами) здатні зберігати вагітність у кастрованих тварин. Однак, оптимальний ступінь збереження вагітності в кастрованих щурів спостерігається тільки в певному інтервалі доз. Отже, більш високі, а також більш низькі дози в основному індукують більш слабку дію. Одночасне лікування певними дозами естрогену (E₁) дозволяє підсилити дію прогестинів на збереження вагітності.

Вагітним щурам (Wistar Han, SPF) масою від 190 до 220г (5-8 тварин на дозу) видаляли яєчники на 8 день вагітності через 2год. після першого введення речовини. Протягом 8-14 дів щурам один раз на добу вводили аналізований прогестин у комбінації із стандартною дозою E₁. Через день тварин умертвляли діоксидом вуглецю.

65 У кожної тварини визначали число живих і загиблих плодів за серцебиттям ембріонів. У випадку порожньої матки визначали число місць імплантації при проявленні 10% розчином сульфиду амонію.

Склади й введення аналізованих прогестинів й естрогену

Підшкірне введення (п/к): аналізований прогестин розчиняли в бензилбензоаті/рициновій олії (1:4, об./об.) і вводили добову дозу в об'ємі 1мл/кг маси тіла.

Пероральне введення (п/о): аналізований прогестин суспендували в рідині-носії (85мг Мурґ^R в 100мл 0,9мас.% розчину NaCl) і вводили добову дозу в об'ємі 2мл/кг маси тіла.

Внутрішньоочеревинне введення (в/б): аналізований прогестин розчиняли в пропіленгліколі й заливали в мініатюрну осмотичну помпу (тип 2001, 1,0мл/год., 7 діб), яку поміщали в черевну порожнину щура.

Стандартну дозу естрогену (0,005мг/кг маси тіла, підшкірно) розчиняли в бензилбензоаті/рициновій олії (1:4об./об.).

Оцінка результатів

Розраховували наступні величини: збереження вагітності у тварин (%), збереження вагітності на дозу (середнє від окремих величин) і величину EC₅₀ (доза, при якій вагітність зберігається в 50% тварин, за 100% приймали контрольних тварин, у яких не видаляли яєчники). Результати випробувань обговорюються нижче в розділі в).

в) Результати випробувань (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)-циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталіду, ((+)-1) і обговорення результатів

Наступні результати (таблиця 2) одержували з використанням біоаналізу процесів проліферації/диференціації в епітелії молочної залози (загальне гістологічне дослідження), описаного вище в пункті а), і при випробуванні на збереження вагітності, описаного вище в пункті б), для найбільш переважної сполуки за даним винаходом, тобто (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталіду, ((+)-1), у порівнянні із стандартним прогестином R5020 (промегестон).

У таблиці 2 наведені дози досліджуваного прогестину (R5020 або ((+)-1)) розраховуючи на кг маси тіла (щура), необхідні для досягнення величини EC₅₀ при випробуванні на збереження вагітності, і дози, необхідні для біоаналізу процесів проліферації/диференціації в епітелії молочної залози (щура, загальне гістологічне дослідження). Термін "екві-ефективна доза" означає, що величина в середній колонці таблиці відповідає дозі сполуки ((+)-1), яка потрібна для забезпечення дії, аналогічної до дії, яка спостерігається при введенні 0,3мг/кг R5020. У крайній правій колонці представлена кратність відмінностей в активності досліджуваного прогестину ((+)-1) і стандартного прогестину R5020, визначеної у двох типах аналізу. Різні пари величин, отримані при випробуванні на диференціацію/проліферацію основи епітелію молочної залози в трьох різних експериментах, наводяться окремо. Середні результати представлені у вигляді фактора кратності (див. праву колонку), що дорівнює приблизно 1.

	R5020 (стандарт)	Сполука ((+)-1)	((+)-1) (кратність у порівнянні з R5020)
Збереження вагітності (щури) [EC ₅₀]	0,1мг/кг/добу	0,012мг/кг/добу	8
Молочна залоза, повне гістологічне дослідження (щури) [Екві-ефективна доза]	0,3мг/кг/добу 0,3мг/кг/добу 0,1мг/кг/добу	0,6мг/кг/добу 0,9мг/кг/добу 0,03мг/кг/добу	~1
Молочна залоза, повне гістологічне дослідження (щури) [Гранична величина]		0,1мг/кг/добу	

Переважний прогестин за даним винаходом, сполука ((+)-1), індукує дозозалежне збільшення термінальних й альвеолярних кінцевих потовщень, причому екві-ефективна доза, яка відповідає 0,3мг/кг/добу промегестону, дорівнює 0,6мг/кг/добу (Фіг.1).

Більш того, гранична величина для сполуки ((+)-1), при якій спостерігається початкова індукція утворення кінцевих й альвеолярних потовщень, дорівнює 100мг/кг/добу (див. Фіг.3). Цікаво відзначити, що при збільшенні концентрації сполуки ((+)-1) спостерігається дозозалежне зниження кількості позитивних до MIB-5 клітин (Фіг.2). Крім того, на Фіг.2 показано, що при дозі 0,3мг/кг/добу промегестону спостерігається ~42% позитивних до MIB-5 клітин, а при дозі 1мг/кг/добу сполуки ((+)-1) спостерігається ~12% позитивних до MIB-5 клітин.

Таким чином, вказані результати свідчать про те, що сполука ((+)-1) проявляє активність відносно молочної залози, яка приблизно дорівнює активності стандартного промегестону. Найцікавішим є той факт, що в дозах, які забезпечують повне збереження вагітності (див. таблицю 2), не спостерігається впливу на утворення термінальних й альвеолярних кінцевих потовщень (Фіг.3, таблиця 2). Таким чином, сполука ((+)-1) проявляє тканинноспецифічну активність у матці в порівнянні з молочною залозою. Кратність такої двоїстої активності на користь утеротропної активності становить принаймні 6 (тобто активність у матці в 6 разів вище). Більш того, спостерігається зворотна кореляція дози сполуки ((+)-1) і індукції проліферації в молочній залозі.

Описані вище результати чітко свідчать про те, що переважна сполука за даним винаходом (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід, ((+)-1), проявляє надзвичайно високу активність при збереженні вагітності, і при цьому виявляє дуже низький вплив на проліферацію/диференціацію в епітелії молочної залози в порівнянні із стандартним прогестином R5020. У порівнянні з R5020 сполука ((+)-1) у вісім разів активніша при збереженні вагітності, але проявляє активність у молочній залозі, яка приблизно дорівнює R5020. Отримані результати безсумнівно свідчать про те, що сполука ((+)-1) є селективним модулятором процесів, опосередкованих PR, за даним винаходом, а саме, сполука збільшує

ефекти, опосередковані PR, (збереження вагітності) у матці, тобто в першій вибраній тканині-мішені за даним винаходом в порівнянні з ефектами, опосередкованими PR, (проліферація/диференціація) у молочній залозі, тобто в другій вибраній тканині-мішені за даним винаходом. Наприклад, як вказано вище, якщо сполуку ((+)-1) вводять у кількості, достатній для збереження вагітності, то не спостерігається ніяких дій на молочну залозу (див. таблицю 2 і Фіг.3). Таким чином, вказана сполука насамперед придатна для застосування в контрацепції. HRT і для лікування гінекологічних порушень, як описано вище в розділі "Докладний опис винаходу". Переважний прогестин за даним винаходом, сполука ((+)-1), насамперед придатна для застосування як пероральних контрацептивів, які не містять естроген.

Вищевказані результати щодо подвійного (виборчого) профілю активності сполуки ((+)-1) у системі матка/молочна залоза свідчать не тільки про придатність вказаної сполуки як тканинноспецифічного прогестину за даною сполукою для медичних показань і застосування, згаданих у розділі "Докладний опис винаходу", але й підтверджують концепцію про взаємозв'язок між специфічністю ізоформ PR до лігандів PR і тканинноспецифічністю лігандів PR [див. WO 02/054064]. Більш того, отримані результати свідчать про те, що тканинноспецифічні прогестини, насамперед прогестини, специфічні в системі матка/молочна залоза, можна ідентифікувати за прогестинами, які селективні до однієї з ізоформ PR, тобто більш селективні до ізоформи PR-A у порівнянні з PR-B. Вказані результати свідчать про те, що прогестини, більш селективні до ізоформи PR-A у порівнянні з ізоформою PR-B, як показано в прикладі 5, селективно стимулюють процеси, опосередковані PR, у матці в порівнянні із процесами, опосередкованими PR, у молочній залозі, у придатній дозі для збереження вагітності (див. таблицю 2 вище). Однак, передбачається, що селективність до PR-A у порівнянні з до PR-B (визначена для прогестинів за даним винаходом, як показано нижче в прикладі 5) проявляється не тільки в системі матка/молочна залоза (як підтверджена вище для прогестинів за даним винаходом), але може включати селективність будь-якої іншої тканини-мішені для прогестерону й будь-яку іншу селективну модуляцію процесів, опосередкованих PR, завдяки впливу, опосередкованому ізоформою, чутливою до прогестерону.

Приклад 4

Визначення прогестатичної активності *in vivo* (при пероральному введенні) на моделі внутрішньоматкової трансформації в кроликів

Для випробувань використали ювенільних самок кроликів (New Zealand, білі, віком від 30 до 35 днів, отриманих на фірмі Schriever, Німеччина). Протягом 1-4 добу всім кроликам вводили 17-Аестрадіол (підшкірно, 5,0г/кг/добу або 0,5мл/кг/добу) для індукування проліферації ендометрію. Протягом 7-10 діб твариною вводили перорально досліджувану сполуку (перорально, 0,5мл/кг/добу, у дозах 0,001, 0,01 й 0,1мг/кг/добу). Групу, який після ін'єкції естрадіолу вводили тільки носій, використали як негативний контроль. Другу групу, який після ін'єкції ефтрадіолу вводили тільки прогестерон для індукції диференціації ендометрію, використали як позитивний контроль. Для визначення прогестагенної активності сполуки ((+)-1), яка є найбільш переважною сполукою за даним винаходом, експериментальній групі після ін'єкції естрадіолу вводили тільки сполуку ((+)-1).

Оцінка результатів

На 11 добу проводили розтин. Як параметр при визначенні прогестатичної активності використали коефіцієнт Мак-Фейла (ступінь диференціації), який вимірювали у світловому мікроскопі за шкалою від 1 до 4 (1 означає відсутність диференціації залозистих клітин, 4 означає максимальну диференціацію).

Як показано нижче в таблиці 3, переважна сполука за даним винаходом, сполука ((+)-1), проявляє високу активність при випробуванні на трансформацію ендометрію в кроликів (випробування за Клаубергом). Сполука ((+)-1) має однакову активність як при підшкірному введенні, так і при пероральному введенні. Таким чином, сполука ((+)-1) є високоактивним агентом при пероральному введенні.

Спосіб введення	Сполука ((+)-1) [мг/кг]	Коефіцієнт МакФейла	Гранична величина [мг/кг]
Підшкірне	0,001	1,0	0,001-0,01
	0,01	2,7	
	0,1	3,8	
Пероральне	0,001	1,2	0,001-0,01
	0,01	2,5	
	0,1	3,0	

Приклад 5

Випробування на специфічність до ізоформ PR-A/PR-B *in vitro*

Восьмий і дев'ятий об'єкт даного винаходу включають застосування прогестинів загальної формули (I), включаючи сполуку 5-[3-{1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл}-2-гідрокси-2-трифторметилпропіонаміно]фталід, виключену в першому, другому, третьому, четвертому й шостому об'єктах даного винаходу з визначення загальної формули I, для селективної активації транскрипції PR-A в порівнянні із транскрипцією PR-B, тобто прогестини за даним винаходом не активують транскрипцію PR-B, принаймні в тому ж ступені, що й транскрипцію PR-A. Отже, такі прогестини використовуються для селективного посилення процесів, опосередкованих PR-A, у порівнянні із процесами, опосередкованими PR-B, тобто такі сполуки переважно не впливають на процеси, опосередковані PR-B. У прикладі описаний спосіб випробування *in vitro* для визначення селективності певних прогестинів у відношенні до PR-A або PR-B. Нижче за результатами випробувань *in vitro* показано, що прогестини загальної формули (I) за даним винаходом є селективними агоністами PR-A. Більш докладний опис даного аналізу, насамперед одержання клітин, трансфектованих PR-A й PR-B, наводиться [в заявці WO 02/054064], включений в даний опис як посилання.

Аналіз прогестинів, специфічних до ізоформ PR, за даним винаходом проводили з використанням перших і других клітин SK-N-MC, стійко трансфектованих плазмідом, яка експресує hPR-A (перші клітини) або hPR-B (другі клітини) і LUC-репортерний ген, зв'язаний з гормонреспонсивним промотором MTV.

Клітини культивували в мінімальному середовищі з додаванням солей Ірла (S-MEM, що не містить L-глутамін, фірма Gibco BRL, №21090-022) і містить 10% фетальної телячої сироватки (FCS), 100од., пеніциліну/100мкг/мл стрептоміцину (фірма Biochrom, №A2213), 4ммоль/л L-глутаміну (фірма Gibco BRL, №25030-024), 1ммоль/л піривату (фірма Biochrom, №L0473), і не-незамінні амінокислоти їх (фірма Biochrom, №K0293) при температурі 37°C і в атмосфері 5% діоксиду вуглецю.

Для визначення рівня транскрипції клітини висівали в 96-лункових планшетах (1 × 10⁴ клітин у лунці) і культивували в описаному вище середовищі, але при заміні FCS на 3% FCS, оброблену деревним вугіллем. Через 48год. до клітин додавали попередньо розведені досліджувані сполуки. Для визначення агоністичної активності клітини культивували в присутності зростаючих концентрацій досліджуваних прогестинів (від 10⁻⁶ до 10⁻¹¹ моль/л). Як позитивний контроль індукції репортерного гена клітини обробляли промегестоном R5029 у концентрації від 10⁻⁶ до 10⁻¹¹ моль/л. Як негативний контроль індукції репортерного гена клітини культивували в 1% етанолі.

Після інкубації з досліджуваними прогестинами протягом 24год. середовище видаляли й клітини лізували при додаванні 20мкл буферного розчину для лізису (система E 153A для визначення люциферази, фірма Promega) і при струшуванні планшета протягом 10хв. Після додавання 30мкл реагенту для визначення люциферази (система E 151A+152A для визначення люциферази, фірма Promega) протягом 30с у кожен планшет, у клітинних лізатах визначали активність продукту люциферазного репортерного гена на люмінесцентному спектрофотометрі для мікротитраційних планшетів Microlite KL 3000 (фірма Dynatech) у циклічному режимі.

При оцінці відгуку визначали ефективність (в %), а при оцінці величини EC₅₀ одержували активність у нМ. Агоністичну активність розраховували в такий спосіб:

Активність люциферази LUC [%] розраховували за наступним рівнянням:

$$\text{відн активність LUC [\%]} = 100 \times \frac{(\text{відгукна } 10^{-6} \text{ до } 10^{-11} \text{ моль/л досл сполуки)} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

де CI означає 100% стимуляцію (R5020, 10⁻⁷ моль/л)

CO означає 0% стимуляції (1% етанол).

Таким чином, ефективність в % розраховують у такий спосіб:

$$\text{ефективність [\%]} = 100 \times \frac{(\text{відгукна } 10^{-7} \text{ моль/л досл сполуки)} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

Активність у нМ, тобто EC₅₀, визначали графічним методом.

Деякі результати з визначення ефективності для різних прогестинів за даним винаходом представлені нижче в таблиці 2. Вказані результати чітко свідчать про селективність прогестинів за даним винаходом, насамперед про селективність сполуки ((+)-1) у відношенні ізоформи PR-A. Таким чином, прогестини селективно активують транскрипцію PR-A у порівнянні із транскрипцією PR-B. Ці прогестини також селективно підсилюють вплив, опосередкований PR-A, у порівнянні із впливом, опосередкованим PR-B. Таким чином, у той час як попередній рівень техніки спрямований на розробку більш активних прогестинів, у даному винаході описані високо активні прогестини, селективні до ізоформи рецептора прогестерону, насамперед селективні до ізоформи А рецептора прогестерону, причому згадані прогестини можна використовувати для селективної дії в певних вибраних тканинах-мішенях або органах-мішенях, переважно для селективної активації процесів, опосередкованих PR, у тканині матки в порівнянні в процесах, опосередкованих PR, у тканині молочної залози.

Таблиця 4			
	Ефективність агоністу PR-A [%]	Ефективність агоністу PR-B [%]	Δ (еф. PR-A мінус еф. PR-B)
(+)-5-(2-гідрокси-3-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл)-2-трифторметил-пропіоніламіно)фталід ((+)-1)	88,7	25	64
(+)-6-(2-гідрокси-3-(1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл)-2-трифторметил-пропіоніламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он ((+)-2)	99,2	67,5	32
(+)-6-(2-гідрокси-3-(1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл)-2-метилпропіоніламіно)-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он((+)-3)	94	71	23
(+)-5-(2-гідрокси-3-(1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл)-2-трифторметил-пропіоніламіно)фталід ((+)-4)	100	82	18

Приклад 6

Антиутеротропна активність при випробуванні на щурах

Сполуки, які мають естрогенну активність, індукують ріст матки, що приводить до росту маси матки. Такі сполуки індукують також характерну зміну внутрішньоматкового епітелію, яка проявляється у вигляді росту товщини епітелію. Модулятори PR пригнічують естрогенну активність за рахунок пригнічення приросту маси матки й проліферації епітеліальних клітин. Цей ефект іноді називають також "функціональним антиестрогенним" ефектом.

Для визначення антиутеротропної активності найбільш переважного прогестину за даним винаходом, тобто сполуки ((+)-), шурали з видаленими яєчниками протягом 3 днів вводили естрадіол (E2) (0,3мкг/кг/добу) і крім того, збільшували дози сполуки ((+)-1) (див. Фіг.4). Кожна експериментальна група, як показано на Фіг.4, включала по 10 шури, за винятком однієї групи (див. Фіг.4, нижня діаграма, 150мкг/кг сполуки ((+)-1), позначена знаком "#"), що включала 9 шури.

Оцінка результатів

Як параметри для визначення естрогенної активності використали зміни маси матки, товщини епітелію в просвітах і ступені проліферації й кератинизації у вагінальному мазку. Як параметри для визначення антиестрогенної активності при дії сполуки ((+)-1) використали зниження приросту маси матки, стимульованої естрогеном, і товщини епітелію в просвіті (див. Фіг.4).

У контрольній групі (тварині вводили естрадіол E2) розраховували стимуляцію росту маси матки й товщини епітелію в просвітах у порівнянні із групою тварин, яким вводили носій:

$$\% \text{ стимуляції} = \frac{\text{середня маса (контр. сполука)}}{\text{середня маса (контр. носій)}} \times 100 \%$$

При аналізі антиестрогенної активності розраховували пригнічення приросту маси матки або товщини епітелію в просвітах у порівнянні з дією, яка спостерігається при дії контрольної сполуки (естрадіолу).

% стимуляції=

$$= \frac{\text{середня маса (досл. сполука)} - \text{середня маса (контр. носій)}}{\text{середня маса (контр. сполука)} - \text{середня маса (контр. носій)}} \times 100\%$$

При статистичному аналізі розраховували 95% інтервал вірогідності з використанням програмного забезпечення фірми Biostatistical Department of Schering DG. Зірочкою позначені достовірні відмінності (p<0,05).

Обговорення результатів

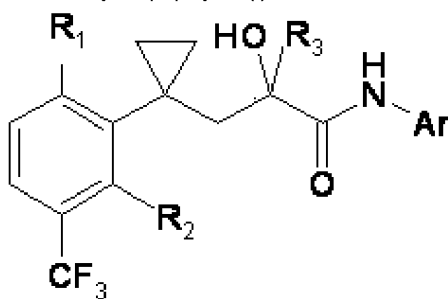
При введенні сполуки ((+)-1) у комбінації з естрадіолом спостерігається високоефективна антиестрогенна дія сполуки ((+)-1) за рахунок дозозалежного пригнічення приросту маси матки й товщини епітелію, як показано на Фіг.4. При введенні сполуки ((+)-1) у дозі 5мкг/кг/добу спостерігається близька до максимальної дія, максимальна дія спостерігається при дозі 15мкг/кг/добу.

На закінчення необхідно відзначити, що сполука ((+)-1) є модулятором з високою функціональною антиестрогенною активністю. Сполука ((+)-1) проявляє антиутеротропну активність у тому ж інтервалі доз, що й при збереженні вагітності (величина EC₅₀ становить 12мкг/кг/добу). Отримані результати свідчать про високу прогестогенну активність сполуки ((+)-1) у матці.

Прогестин ((+)-1) характеризується надзвичайно високою граничною величиною при утворенні кінцевих й альвеолярних потовщень у молочній залозі (див. Фіг.3 і таблицю 2), у той час як у всіх випадках дія на матку спостерігається при надзвичайно низьких концентраціях сполуки ((+)-1) (див. приклад 6 і Фіг.4), що свідчить про вибірну дію сполуки за даним винаходом на молочну залозу в порівнянні з маткою.

Формула винаходу

1. Сполука формули (I):

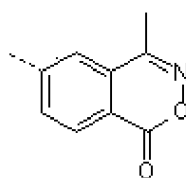


де

R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F,

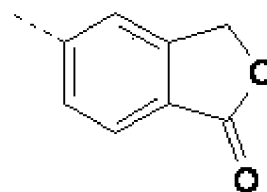
R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а

Ar означає



(a)

або



(b)

- або її фармацевтично прийнятне похідне або аналог,
за умови, що сполука не означає
- 5 5-[3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-гідрокси-2-трифторметилпропіонаміно]фталід.
2. Сполука за пунктом 1, яка являє собою
5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід,
(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід,
(-)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід,
10 6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бен-
зоксазин-1-он,
(+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-
бензоксазин-1-он,
(-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3
15 -бензоксазин-1-он,
6-{2-гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,
(+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3
-бензоксазин-1-он,
(-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-
20 он,
5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід,
(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід,
(-)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-3-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід,
6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бен-
25 зоксазин-1-он,
(+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-
бензоксазин-1-он,
(-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-
бензоксазин-1-он,
30 6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин
-1-он,
(+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3
-бензоксазин-1-он,
(-)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-метилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензокс
35 азин-1-он,
або її фармацевтично прийнятне похідне або аналог.
3. Сполука за п. 1 або 2, яка являє собою
(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід,
(+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-
40 бензоксазин-1-он,
або її фармацевтично прийнятне похідне або аналог.
4. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-3.
5. Фармацевтична композиція за п. 4, де сполука являє собою
(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід або
45 (+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-
бензоксазин-1-он,
або її фармацевтично прийнятне похідне або аналог.
6. Фармацевтична композиція за п. 4 або 5, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-3 у кількості,
достатній для введення добової дози від 0,01 до 2 мг.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-6, яка додатково містить 17А-етинілестрадіол або інший
50 естрогенний компонент.
8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка містить 17А-етинілестрадіол або інший естрогенний компонент у
кількості, достатній для введення добової дози від 0,01 до 0,05 мг.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 для застосування в терапії.
10. Сполука за п. 3, яка являє собою
55 (+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід або
(+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-
бензоксазин-1-он,
або її фармацевтично прийнятне похідне або аналог для застосування в терапії.
60 11. Сполука за п. 9 або 10 для застосування при контролі репродуктивної функції, гормонозамісній терапії
або лікуванні гінекологічних порушень.
12. Сполука за п. 9 або 10 для застосування для лікування передменструального синдрому, дисменореї,
ендометріозу, міоми або дисфункціональної маткової кровотечі.
13. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-8 для застосування в терапії.
65 14. Фармацевтична композиція, яка містить
(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід або

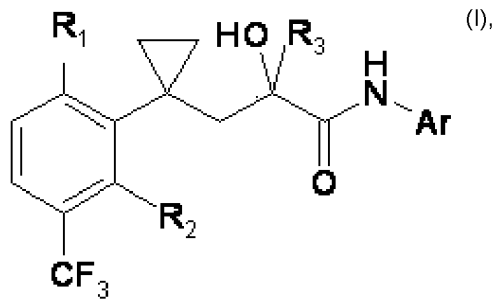
(+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

або його фармацевтично прийнятне похідне або аналог для застосування в терапії.

15. Фармацевтична композиція за п. 13 або 14 для застосування при контролі репродуктивної функції, гормонозамісній терапії або лікуванні гінекологічних порушень.

16. Фармацевтична композиція за п. 13 або 14 для застосування для лікування передменструального синдрому, дисменореї, ендометріозу, міоми або дисфункціональної маткової кровотечі.

17. Застосування сполуки загальної формули (I)

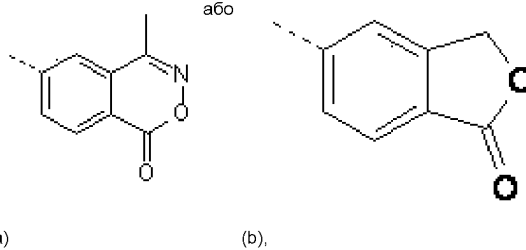


де

R_1 й R_2 незалежно один від одного означають -H або -F,

R_3 означає $-\text{CH}_3$ або $-\text{CF}_3$, а

Ar означає



або її фармацевтично прийнятне похідне або аналога для приготування лікарського засобу для селективної модуляції впливів, опосередкованих рецептором прогестерону, у першій вибраній тканині в порівнянні із другою вибраною тканиною.

18. Застосування за п. 17, де першою вибраною тканиною є тканина матки, а другою вибраною тканиною є тканина молочної залози.

19. Застосування за п. 17 або 18 для селективного посилення процесів, опосередкованих прогестероном, у тканині матки в порівнянні із процесами, опосередкованими прогестероном, у тканині молочної залози.

20. Застосування за будь-яким з пп. 17-19, де лікарський засіб призначений для застосування при контролі репродуктивної функції, гормонозамісній терапії або лікуванні гінекологічних порушень.

21. Застосування за будь-яким з пп. 17-19, де лікарський засіб призначений для застосування для лікування передменструального синдрому, дисменореї, ендометріозу, міоми або дисфункціональної маткової кровотечі.

22. Застосування за будь-яким з пп. 17-21 для селективного посилення антипроліферативної дії в матці в порівнянні із проліферацією й диференціацією в тканині молочної залози.

23. Застосування за будь-яким з пп. 17- 22, де сполука являє собою

(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід або (+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

або його фармацевтично прийнятне похідне або аналог.

24. Застосування за будь-яким з пп. 17-23, де лікарський засіб призначений для перорального введення.

25. Застосування за будь-яким з пп. 17-24, де сполука за п. 1 присутня у кількості, достатній для введення добової дози від 0,01 до 2 мг.

26. Застосування за будь-яким з пп. 17-25, де лікарський засіб додатково містить 17A-етинілестрадіол або інший естрогенний компонент.

27. Застосування за п. 26, де 17A-етинілестрадіол або інший естрогенний компонент присутній у кількості, достатній для введення добової дози від 0,01 до 0,05 мг.

28. Застосування за п. 26 або 27, де добові дози сполуки за п. 1 й 17A-етинілестрадіол або іншого естрогенного компонента для введення змінюються незалежно один від одного протягом менструального циклу.

29. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-3 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 4-8 як контрацептива.

30. Застосування за п. 29, де сполука являє собою

(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід або (+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-

бензоксазин-1-он,
або його фармацевтично прийнятне похідне або аналог.

31. Застосування за п. 29 або 30, де контрацептив призначений для перорального введення.

32. Застосування за будь-яким з пп. 29-31, де контрацептив являє собою пероральний контрацептив, який не містить естрогену.

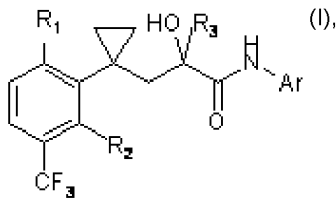
33. Застосування за будь-яким з пп. 29-32, де сполука за п. 1 адаптована для введення у кількості, достатній для забезпечення добової дози від 0,01 до 2 мг.

34. Застосування за будь-яким з пп. 29-31 й 33, де сполуку за п. 1 вводять разом з 17А-етинілестрадіол або іншим естрогенним компонентом.

35. Застосування за п. 34, де 17А-етинілестрадіол або інший естрогенний компонент вводять у кількості, достатній для забезпечення добової дози від 0,01 до 0,05 мг.

36. Застосування за будь-яким з пп. 29-31 й 33-35, де добові дози сполуки за п. 1 й 17А-етинілестрадіол або іншого естрогенного компонента для введення змінюються незалежно один від одного протягом менструального циклу.

37. Застосування сполуки загальної формули (I)

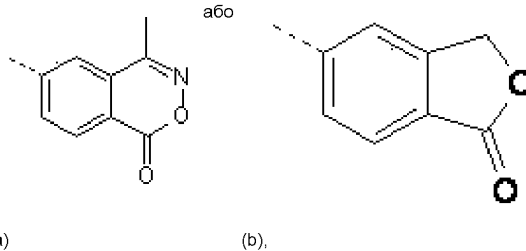


де

R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F,

R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а

Ar означає



або її фармацевтично прийнятне похідне або аналога, для приготування лікарського засобу для селективної активації транскрипції ізоформи А рецептора прогестерону в порівнянні із транскрипцією ізоформи В рецептора прогестерону.

38. Застосування за п. 37, де сполука являє собою

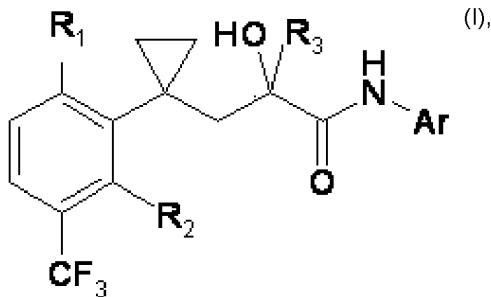
(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід або

(+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-

бензоксазин-1-он,

або його фармацевтично прийнятне похідне або аналог.

39. Застосування сполуки загальної формули (I)



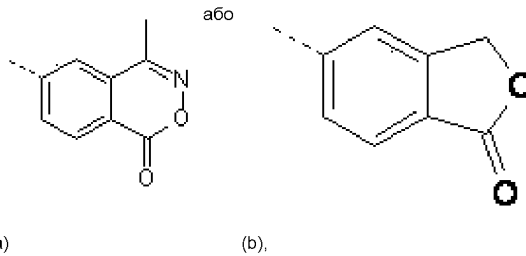
де

R₁ й R₂ незалежно один від одного означають -H або -F,

R₃ означає -CH₃ або -CF₃, а

Ar означає

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



або її фармацевтично прийнятне похідне або аналога, для приготування лікарського засобу для селективного посилення процесів, опосередкованих ізоформою А рецептора прогестерону, у порівнянні із процесами, опосередкованими ізоформою В рецептора прогестеронів.

40. Застосування за п. 39, де сполука являє собою

(+)-5-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}фталід або (+)-6-{2-гідрокси-3-[1-(2-фтор-5-трифторметилфеніл)циклопропіл]-2-трифторметилпропіонаміно}-4-метил-2,3-бензоксазин-1-он,

або його фармацевтично прийнятне похідне або аналог.

UA 78027 CS

UA 78027 CS

FIG. 1

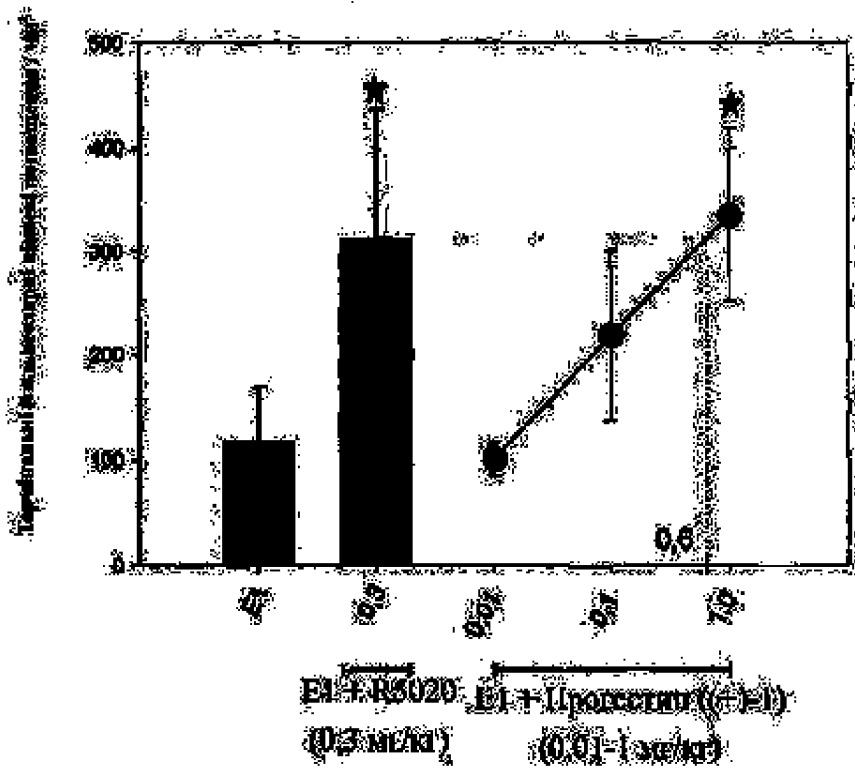
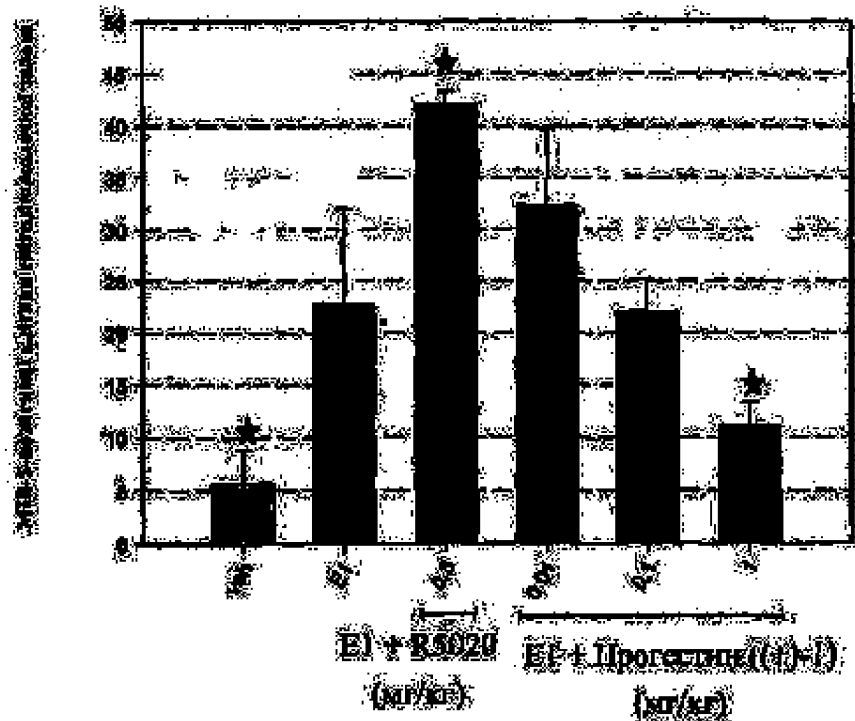
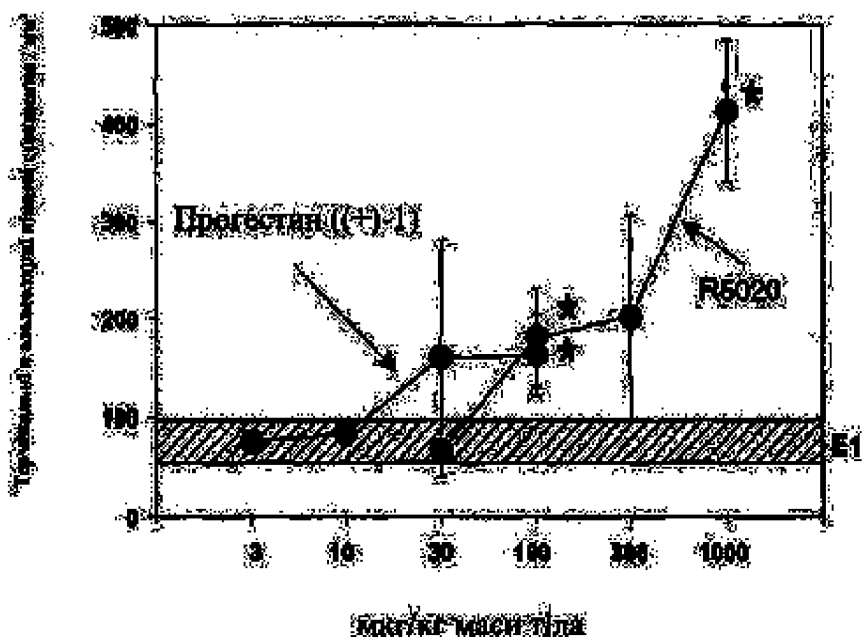


FIG. 2

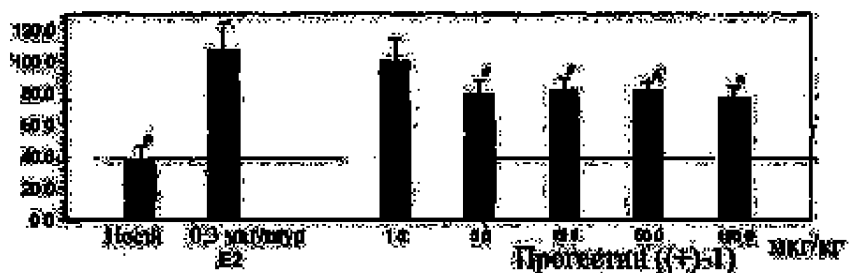


ФІГ. 3

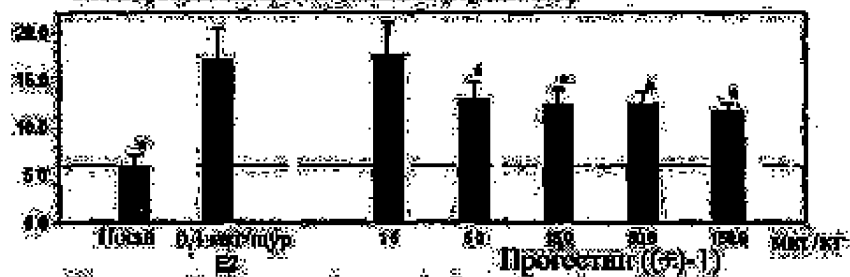


ФІГ. 4

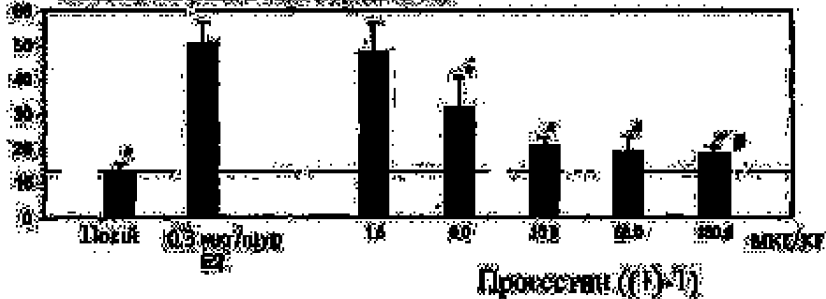
Маса зерної маси вмі/вміс вмі (середнє ± σ)



Маса зерної маси вмі/вміс вмі (середнє ± σ)



Товщина епітеліальної маси (середнє ± σ)



UA 78027 C2

UA 78027 C2