



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 11 236 T2 2008.02.14**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 482 925 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 11 236.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/02441**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 743 862.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/075915**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.03.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **18.09.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.02.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/365 (2006.01)**

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 265/02 (2006.01)

C07D 307/88 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

02005530 11.03.2002 EP

363044 P 11.03.2002 US

(73) Patentinhaber:

Bayer Schering Pharma AG, 13353 Berlin, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**SCHMEES, Norbert, 13437 Berlin, DE; LEHMANN,
Manfred, 12305 Berlin, DE; FUHRMANN, Ulrike,
10587 Berlin, DE; MUHN, Hans-Peter, 13465 Berlin,
DE; HEGELE-HARTUNG, Christa, 45470
Mühlheim/Ruhr, DE; KLOTZBÜCHER, Michael,
Berlin 13347, DE**

(54) Bezeichnung: **5-(2-HYDROXY-3-'1-(3-TRIFLUORMETHYLPHENYL)-CYCLOPROPLÜ-PROPIONYLAMINO)-PHTALID UND VERWANDTE VERBINDUNGEN MIT PROGESTERON-REZEPTOR-MODULIERENDER WIRKUNG ZUR VERWENDUNG BEI DER FERTILITÄTSKONTROLLE UND HORMONERSATZTHERAPIE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft nicht-steroidale Progestine der allgemeinen Formel (I) sowie Verwendungen dieser Verbindungen zur selektiven Modulation Progesteronrezeptor-vermittelter Wirkungen in verschiedenen Zielgeweben, d.h. Progestine mit einem dissoziierten Aktivitätsprofil im Hinblick auf verschiedene Zielgewebe, vorzugsweise mit einem dissoziierten Uterus/Brust-Profil. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Verwendungen dieser Verbindungen sowie Verfahren zur selektiven Verstärkung Progesteronrezeptor-vermittelter Wirkungen in Uterusgewebe im Verhältnis zu Progesteronrezeptor-vermittelten Wirkungen in Brustgewebe. Aufgrund der einzigartigen dissoziierten Aktivität und des Selektivitätsprofils der erfindungsgemäßen Progestine betrifft die Erfindung insbesondere die Verwendung dieser Verbindungen zur Fruchtbarkeitskontrolle, insbesondere zur oralen Kontrazeption, zur Hormonersatztherapie und zur Behandlung gynäkologischer Störungen. Die erfindungsgemäßen Progestine eignen sich besonders für die Verwendung in östrogenfreien oralen Kontrazeptiven.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Progesteron ist ein einzigartiges Reproduktionshormon und spielt eine entscheidende Rolle für die weiblichen Fortpflanzungsgewebe. Seine hauptsächlichen Zielorgane sind Uterus, Eierstock, Brust und die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Zusätzlich zu der hauptsächlichen Verwendung zur Schwangerschaftskontrolle für Frauen (z.B. zur oralen Kontrazeption (OC)) werden Progestine, gegebenenfalls kombiniert mit Östrogenen, weit verbreitet bei der Hormonersatztherapie (HRT) eingesetzt. Progestine werden auch zur Behandlung mehrerer gynäkologischer Störungen, z.B. Dysmenorrhoe, Endometriose und von dysfunktioneller Uterusblutung, die durch Hormonmangel oder -ungleichgewicht hervorgerufen wird, verwendet. Aufgrund bestimmter Wirkungen von Progestinen, die für eine Anwendungen nicht wünschenswert sein können, oder Kreuzreaktivitäten mit anderen Rezeptoren als dem Progesteronrezeptor war die Entwicklung neuer Generationen von Progestinen, um ihr Aktivitätsprofil zu verbessern, eine große Herausforderung. Zusätzlich erfordert die Erforschung therapeutischer Anwendungen, wie Onkologie, Progestine mit neuen Aktivitätsprofilen.

[0003] Vor kurzem wurden nicht-steroidale Progestine mit einer sehr starken Affinität zum Progesteronrezeptor, aber mit zusätzlicher androgener Aktivität in WO 98/54159 offenbart. Diese Progestine eignen sich nicht nur zur weiblichen Fertilitätskontrolle (FC) und zur HRT (gegebenenfalls in Kombination mit Östrogenen), sondern können auch zur männlichen FC, männlichen HRT und zur Behandlung andrologischer Syndrome verwendet werden.

[0004] WO 00/32584 offenbart spezifische nicht-steroidale Glucocorticoide, die eine deutliche Dissoziation zwischen entzündungshemmender Aktivität und Stoffwechselwirkungen zeigen, während ihr progestagenes Potenzial weniger ausgeprägt ist, obwohl ihre Affinität zum Progesteronrezeptor sehr hoch ist.

[0005] Schließlich offenbart DE 100 38 639.3 Glucocorticoide, die eine starke Affinität für den Glucocorticoidrezeptor zeigen und somit eine entzündungshemmende sowie zusätzlich eine anti-allergische, immunsuppressive und antiproliferative Aktivität besitzen, zur Behandlung von Erkrankungen, einschließlich Arthritis, Allergien usw.

[0006] Insbesondere auf dem Gebiet der weiblichen FC und der HRT besteht jedoch ein starker Bedarf an Progestinen mit niedriger Affinität für andere Hormonrezeptoren, die jedoch stattdessen eine starke Dissoziation zwischen verschiedenen PR-Zielgeweben oder -organen zeigen, wie in der Brust und im Fortpflanzungstrakt.

[0007] Die Bereitstellung eines dissoziierten Progestins mit antiproliferativem Potenzial in Brustgewebe und gleichzeitig vorteilhaften Wirkungen im Endometrium scheint insbesondere wünschenswert, weil es eine Reihe epidemiologischer Studien über die Beziehung zwischen der Brustkrebsinzidenz und der Verwendung kombinierter oraler Kontrazeptive (COC) oder von HRT insbesondere im Hinblick auf längere Verwendungszeiträume gibt (siehe z.B. K. E. Malone et al., *Epidemiologic Reviews* 1993, 15, 80-97 und Standford et al., *Epidemiologic Reviews* 1993, 15, 98-107). Obwohl die Risiken widersprüchlich und kontrovers sind, gibt es Hinweise, dass eine langjährige Aufnahme unter bestimmten Umständen die mitotische Aktivität normaler Brustepithelzellen verstärken kann. Daher ist ein dissoziiertes Aktivitätsprofil von Progestinen im Hinblick auf die Bereitstellung nützlicher, z.B. antiproliferativer, Wirkungen in der Brust, aber mit klassischen progestagenen Wirkungen im Eierstock und/oder Uterus wünschenswert.

[0008] Vor kurzem hat man Assays für das Screening nach Progesteronrezeptor-Liganden, die Gewebespezifität aufweisen, bereitgestellt, vgl. WO 02/054064. Ein Ansatz für das Screening von Progesteronrezeptor-(PR-) Liganden mit einem dissoziierten Aktivitätsprofil basierte auf der Tatsache, dass der PR in zwei verschiedenen Isoformen (PR-A und PR-B) exprimiert wird, die anscheinend in der Lage sind, unabhängig voneinander durch Verbindungen mit Selektivität für entweder PR-A oder PR-B aktiviert zu werden.

[0009] Beide PR-Isoformen werden in allen bisher getesteten Progesteron-Zielorganen (z.B. Brust, Uterus) exprimiert. Es gibt jedoch starke Hinweise, dass PR-A und PR-B bei der Vermittlung von Antworten auf Progesteron auf gewebespezifische Weise wirken. Isoformspezifische Knock-out-Mäuse zeigen unterschiedliche Funktionen von PR-A und PR-B im gleichen Zielorgan. Auf Basis dieser Studien scheint PR-B der am stärksten verantwortliche Rezeptor für die Säugerdrüsenproliferation und -differenzierung zu sein, wohingegen die anti-proliferative Wirkung von Progestinen auf das Uterusepithel und die Ovulation höchstwahrscheinlich durch PR-A vermittelt wird (B. Mulac-Jericevic, Science 2000, 289, 1751-1754; Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, Juni 2000).

[0010] So basierte die in WO 02/054064 offenbarte Erfindung auf der neuen Theorie, dass isoformspezifische Liganden der PR-Aktivität eine gewebe selektive Modulation der Progestinaktivität bei der hormonellen Therapie und der Kontrazeption ermöglichen können. Während WO 02/054064 jedoch ein Werkzeug zur Identifikation potenzieller PR-Isoform- und/oder gewebespezifischer PR-Liganden bereitstellte, stellt die vorliegende Erfindung spezifische nicht-steroidale Progestine bereit, die eine ausgeprägte PR-Isoform-Selektivität sowie eine überraschende dissoziierte Wirkung auf verschiedene PR-Zielorgane, insbesondere ein dissoziiertes Uterus/Brust-Aktivitätsprofil, aufweisen.

Aufgaben der Erfindung

[0011] Wie zuvor dargelegt, ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung die Bereitstellung neuer Progestine zur Verwendung bei der FC, HRT und der Behandlung gynäkologischer Störungen. Eine weitere Aufgabe ist die Bereitstellung neuer Progestine, die sich für die Verwendung in östrogenfreien oralen Kontrazeptiven eignen. Insbesondere ist gewünscht, neue Progestine bereitzustellen, die vorteilhafte Wirkungen auf bestimmte PR-Zielorgane, wie den Uterus, ausüben und ungewünschte Wirkungen auf andere PR-Zielorgane, wie die Proliferation/Differenzierung des Brustepithels, nicht verstärken. Somit ist gewünscht, neue Progestine, die ein dissoziiertes Aktivitätsprofil im Hinblick auf verschiedene Zielgewebe oder -organe zeigen, vorzugsweise Uterus/Brust-spezifische Progestine, bereitzustellen.

[0012] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur selektiven Modulation Progesteron-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Uterusgewebe, im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Brustgewebe. Es ist besonders wünschenswert, ein Verfahren zur selektiven Verstärkung antiproliferativer Wirkungen im Uterus bereitzustellen, während nicht wünschenswerte Wirkungen, wie Proliferation und Differenzierung, im Brustgewebe verhindert werden.

[0013] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung PR-Isoform-selektiver (vorzugsweise PR-A- gegenüber PR-B-selektiver) Progestine. Es ist ebenfalls wünschenswert, Verfahren zur selektiven Modulation von PR-Isoform-, vorzugsweise PR-A-, vermittelten Wirkungen sowie zur selektiven Aktivierung der PR-Isoform-, vorzugsweise PR-A-, Transkription bereitzustellen.

[0014] Alle diese Ausgaben werden überraschenderweise durch die Bereitstellung von erfindungsgemäßen Progestinen der allgemeinen Formel (I), die Verwendungen dieser Progestine sowie die erfindungsgemäßen Verfahren zur Modulation Progesteron-vermittelter Wirkungen, wie nachstehend detaillierter beschreiben, erzielt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0015] Unter einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie nachstehend identifiziert, bereit. Die bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid.

[0016] Unter einem zweiten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) entweder allein (zum Beispiel in einem östrogenfreien oralen Kontrazeptivum) oder gegebenenfalls kombiniert mit 17 α -Ethinylöstradiol oder einer anderen Östrogen-

komponente als weiterer Komponente umfasst.

[0017] Unter einem dritten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) für die Verwendung zur Therapie bereit.

[0018] Unter einem vierten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) umfasst, für die Verwendung zur Therapie bereit.

[0019] Unter einem fünften Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die die Verbindung der allgemeinen Formel (I) umfasst, für die Herstellung eines Medikaments zur selektiven Modulation Progesteronrezeptor-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Uterusgewebe, im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Brustgewebe, insbesondere zur Verwendung bei der Fruchtbarkeitskontrolle, der Hormonersatztherapie oder der Behandlung gynäkologischer Störungen bereit.

[0020] Unter einem sechsten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) als Kontrazeptivum, vorzugsweise ein östrogenfreies orales Kontrazeptivum, wie beispielsweise die "Nur-Progesteron-Pille" (progesterone-only-pill, POP) bereit.

[0021] Unter einem siebten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur selektiven Modulation Progesteronrezeptor-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Uterusgewebe, im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Brustgewebe, insbesondere zur Verwendung bei der Fruchtbarkeitskontrolle, der Hormonersatztherapie oder der Behandlung gynäkologischer Störungen bereit, wobei das Verfahren den Schritt des Verabreichens einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) an ein Individuum umfasst.

[0022] Ferner stellt die vorliegende Erfindung unter einem achten Aspekt die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Medikamentes zur selektiven Aktivierung der Progesteronrezeptor-Isoform-A-Transkription im Verhältnis zur Progesteronrezeptor-Isoform-B-Transkription sowie zur selektiven Verstärkung der Progesteronrezeptor-Isoform-A-vermittelten Wirkungen im Verhältnis zu den Progesteronrezeptor-Isoform-B-vermittelten Wirkungen bereit.

[0023] Unter einem neunten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur selektiven Aktivierung der Progesteronrezeptor-Isoform-A-Transkription im Verhältnis zur Progesteronrezeptor-Isoform-B-Transkription sowie zur selektiven Verstärkung der Progesteronrezeptor-Isoform-A-vermittelten Wirkungen im Verhältnis zu den Progesteronrezeptor-Isoform-B-vermittelten Wirkungen bereit.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0024] **Fig. 1** zeigt die Unterschiede in der Stimulation der Bildung terminaler und alveolarer Endknospen, die durch Verbindung ((+)-1) hervorgerufen wird, verglichen mit dem Standard-Progestin Promegeston (R5020) nach subkutaner Applikation bei unreifen ovariectomierten weiblichen Ratten (gleich wirksame Dosis von ((+)-1) bezogen auf 0,3 mg/kg R5020).

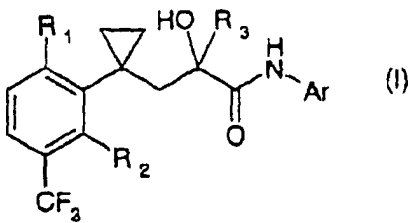
[0025] **Fig. 2** zeigt die Stimulation der Proliferation des Brustepithels unreifer ovariectomierter weiblicher Ratten, die durch Verbindung ((+)-1) hervorgerufen wird, im Verhältnis zu dem Standard-Progestin R5020 mithilfe von MIB-5-Färbung.

[0026] **Fig. 3** betrifft die Stimulation der Bildung terminaler und alveolarer Endknospen durch R5020 (das Standard-Progestin) und Verbindung ((+)-1) nach subkutaner Applikation bei unreifen ovariectomierten weiblichen Ratten (Schwellenwert).

[0027] **Fig. 4** zeigt die antiöstrogene Aktivität der Verbindung ((+)-1) auf das Uteruswachstum bei der Ratte (Uterus-Feuchtgewicht und Uterus trockengewicht; Epithelhöhe) verglichen mit der mit Östradiol behandelten Referenzgruppe.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0028] Unter einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung nicht-steroidale progestagene Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

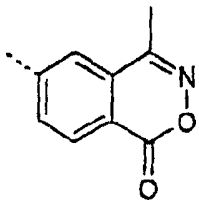


worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 -CH₃ oder -CF₃ ist und

Ar



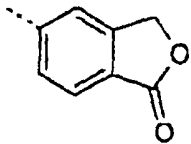
(a)

ist

oder

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 -CH₃ ist und Ar



(b)

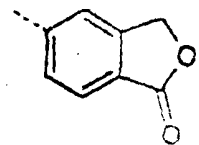
ist

oder

R_1 -H ist und R_2 -F ist, R_1 -F ist und R_2 -H ist, R_1 und

R_2 -F sind,

R_3 -CF₃ ist und Ar



(b)

ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon bereit.

[0029] Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist ein "pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon" der Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend dargestellt, eine Verbindung, deren Struktur von der Struktur der vorstehend gezeigten allgemeinen Formel (I) stammt und/oder im Wesentlichen gleich dieser ist und deren biologische Aktivität (in vitro und/oder in vivo) ebenfalls im Wesentlichen gleich derjenigen ist, die mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) in qualitativer und/oder quantitativer Hinsicht erzielt wird.

[0030] Da die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein stereogenes Zentrum aufweisen, existieren sie in zwei verschiedenen stereoisomeren (enantiomeren) Formen. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Racemate, d.h. Gemisch von Enantiomeren (die beispielsweise durch (±) identifiziert werden) bereitgestellt werden. Mithilfe enantioselektiver Synthese oder durch Anwenden von Standard-Trennverfahren, wie z.B. im nachstehenden Beispiel 1a) beschrieben, können die erfindungsgemäßen Verbindungen jedoch

auch als getrennte (+)- oder (-)-, d.h. rechtsdrehende oder linksdrehende, Enantiomere bereitgestellt werden. Es sollte selbstverständlich sein, dass durch Offenbarung der (+)- oder (-)-Enantiomere auch die diesen Enantiomeren innewohnenden absoluten Konfigurationen offenbart sind.

[0031] Standard-Trennverfahren liegen innerhalb der Fähigkeit eines Fachmanns. Zum Beispiel können Racemate durch Chromatographie an einem optisch aktiven Träger (z.B. CHIRALPAK AD™) in die reinen Isomere getrennt werden. Ferner ist es auch möglich, die freie Hydroxygruppe der (racemischen) Verbindungen der Formel (I) mit einer optisch aktiven Säure (z.B. α -Hydroxyphenylessigsäure, Kamphersulfonsäure oder Weinsäure) umzusetzen, was zu diastereomeren Estern führt, die durch fraktionierte Kristallisation oder durch Chromatographie getrennt und anschließend unter Bildung der optisch reinen Enantiomere verseift werden können.

[0032] Die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend dargestellt, in Form des (+)-Enantiomers.

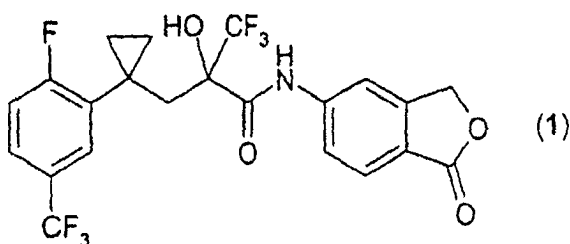
[0033] Beispielhafte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind die Folgenden:

racemisches (+)- und (-)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid (((\pm)-1), ((+)-1) und ((-)-1),
 racemisches (+)- und (-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on (((\pm)-2), ((+)-2) und ((-)-2),
 racemisches (+)- und (-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on (((\pm)-3), ((+)-3) und ((-)-3),
 racemisches (+)- und (-)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid (((\pm)-4), ((+)-4) und ((-)-4),
 racemisches (+)- und (-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethyl-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on (((\pm)-5), ((+)-5) und ((-)-5),
 racemisches (+)- und (-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on (((\pm)-6), ((+)-6) und ((-)-6).

[0034] Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung sind die Folgenden:

(((\pm)-1), ((+)-1), ((-)-1),
 (((\pm)-2), ((+)-2), ((-)-2),
 (((\pm)-3), ((+)-3), ((-)-3),
 (((\pm)-4), ((+)-4) und ((-)-4).

[0035] Die am stärksten bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung ist 5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid, im Folgenden als Verbindung (1) bezeichnet:



[0036] Wie vorstehend erwähnt, ist das (+)-Enantiomer von 5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid besonders bevorzugt und wird als ((+)-1) bezeichnet. Der Syntheseweg zu (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((+)-1) sowie physikalische Daten dieser Verbindung sind im Beispiel 1 dargelegt. Experimentelle Ergebnisse, die für diese Verbindung sowohl in In-vivo- als auch In-vitro-Tests erhalten wurden, sind in den Beispielen 2, 3, 4 und 5 beschrieben.

[0037] Aus diesen Beispielen ist ersichtlich, dass das bevorzugte erfindungsgemäße Progestin ((+)-1) ideale In-vitro- und In-vivo-Profile zeigt. Hinsichtlich des In-vitro-Profiles der Verbindung ((+)-1) wird im nachstehenden Beispiel 5 gezeigt, dass Verbindung ((+)-1) ein selektiver PR-A-Agonist ist und eine hohe Spezifität für PR-A gegenüber PR-B zeigt (Einzelheiten hinsichtlich der PR-Isoform-Spezifität der erfindungsgemäßen Verbindungen sind anhand des nach beschriebenen achten und neunten Aspektes der Erfindung angegeben). Wie de-

monstriert wird, aktiviert Verbindung ((+)-1) selektiv die PR-A-Transkription und verstärkt somit selektiv die durch PR-A vermittelten Wirkungen.

[0038] Das In-vivo-Aktivitätsprofil der Verbindung ((+)-1) muss als hoch-dissoziiert beschrieben werden. Genauer gesagt, zeigt ((+)-1) eine sehr hohe Aktivität am Uterus bei der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und eine deutlich niedrigere Aktivität an der Brustdrüse, d.h. ((+)-1) aktiviert, insbesondere in dem Dosisbereich, in dem eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft erzielt wird, nicht die Proliferation und Differenzierung der Brustdrüse (vgl. Beispiel 3 für Ratte).

[0039] Verbindung ((+)-1) ist eines der stärksten Progestine in vivo, die man bisher identifiziert hat. Im Ovulationshemmtest (vgl. Beispiel 2) ist Verbindung ((+)-1) mindestens so stark wie das in diesem Test verwendete Standard-Progestin, R5020 (Promegeston). Beim Schwangerschaftserhaltungstest in der Ratte (vgl. Beispiel 3) ist Verbindung ((+)-1) etwa 10 mal stärker als Lävonorgestrel (LNG). Ferner wurde im Clauberg-Test (Endimetriumtransformation im Kaninchen; vgl. Beispiel 4) eine identische progestagene Stärke für ((+)-1) nach subkutaner und oraler Applikation beobachtet. Dies zeigt, dass ((+)-1) hoch-aktiv ist, wenn es oral verabreicht wird.

[0040] Ferner zeigt Verbindung ((+)-1) keine androgene sowie keine antiandrogene Aktivität in vivo, obwohl sie eine mäßige Bindungsaktivität an den Androgenrezeptor (AR) zeigt. Das Fehlen einer androgenen sowie einer antiandrogenen Aktivität in vivo wurde durch Tests bestätigt, die mit orchidektomierten Ratten durchgeführt wurden (Veränderung des Prostatagewichts und des Samenvesikels). Bei einem mit Ratten durchgeführten Schwangerschaftserhaltungstest wurde sogar in einer Dosis, die 100 mal höher ist als die zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft benötigte Dosis, keine androgene Aktivität der Verbindung ((+)-1) angetroffen. Obwohl gefunden wurde, dass Verbindung ((+)-1) eine sehr hohe Affinität für den Glucocorticoidrezeptor (GR) besitzt, scheint sie außerdem keinerlei Glucocorticoid- oder Anti-Glucocorticoid-Aktivität in vivo zu zeigen, was aus Experimenten geschlossen wurde, die Veränderungen im Thymusgewicht betrafen. Weil Verbindung ((+)-1) an den Mineralocorticoidrezeptor (MR) und den Östrogenrezeptor- α (ER α) in vitro mit vernachlässigbarer Affinität bindet, werden schließlich keine MR- oder ER α -Hormonwirkungen von einer Wechselwirkung mit diesen Rezeptoren erwartet.

[0041] Im Hinblick auf ihre vorstehend beschriebenen Wirkungen und ihre Aktivität muss Verbindung ((+)-1) als beispielhaft für alle anderen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) angesehen werden.

[0042] Aufgrund der vorstehend demonstrierten vorteilhaften Wirkungen der neuen erfindungsgemäßen Progestine, insbesondere von (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid, d.h. Verbindung ((+)-1) eignen sich diese Progestine besonders für die Verwendung in Kontrazeptiven, insbesondere in östrogenfreien oralen Kontrazeptiven, wie beispielsweise der Nur-Progestin-Pille (POP).

[0043] Unter einem zweiten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die ein Progestin der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend definiert, umfasst. Bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die die bevorzugten Verbindungen, wie vorstehend genannt, umfassen. Eine stärker bevorzugte erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung umfasst 5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid (1), am stärksten bevorzugt (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((+)-1).

[0044] Je nach der gewünschten Anwendung, z.B. im Hinblick auf den zu behandelnden/zu beeinflussenden Zustand oder die Verabreichungsweise, kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung – wenn sie nicht als östrogenfreies orales Kontrazeptivum verwendet wird (bei dem es sich um eine der bevorzugten Verwendungen der erfindungsgemäßen Progestine handelt) – zusätzlich zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), vorzugsweise Verbindung ((+)-1), eine Östrogenkomponente enthalten. Wenn die pharmazeutische Zusammensetzung zum Beispiel für die Verwendung zur (oralen) Kontrazeption bestimmt ist (eine Verwendung, die nachstehend im Detail erläutert wird), sind geeignete Östrogene diejenigen, die üblicherweise in kombinierten (oralen) Kontrazeptiven verwendet werden. Obwohl jedes natürliche Östrogen (insbesondere Östriol oder Östradiol) oder synthetisches, steroidales oder nicht-steroidales, strogen verwendet werden kann, ist das bevorzugte Östrogen in dieser Hinsicht, insbesondere zur oralen Verabreichung, 17 α -Ethinylöstradiol sowie Ester, Ether und andere Derivate von 17 α -Ethinylöstradiol.

[0045] Ferner kann Östratrien-3-amidosulfonat (WO 96/05216 und WO 96/05217), das von Östradiol oder

Ethinylöstradiol stammt, in Kombination mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I), vorzugsweise mit Verbindung ((+)-1), verwendet werden. Auch von Östran stammende 14 α ,15 α -Methylensterioide, insbesondere 14 α ,15 α -Methylen-17 α -östradiol, sowie die entsprechenden 3-Amidosulfonat-Derivate, eignen sich in dieser Hinsicht.

[0046] Für die Verwendung in der Hormonersatztherapie (eine Verwendung, die nachstehend im Detail erläutert wird) ist das Östrogen, das gegebenenfalls mit einem erfindungsgemäßen Progestin der allgemeinen Formel (I), vorzugsweise Verbindung ((+)-1), kombiniert werden soll, Östradiol, Östradiolvalerat oder andere Ester von Östradiol sowie konjugierte (natürliche, z.B. Pferde-) Östrogene.

[0047] In einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierung muss/müssen die Verbindung, wie durch die obige allgemeine Formel (I) definiert, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), und gegebenenfalls eine zusätzliche Östrogenkomponente, vorzugsweise 17 α -Ethinylöstradiol, in einer (pharmazeutisch) wirksamen Menge vorliegen. Die zu verabreichende Menge (d.h. eine "(pharmazeutisch) wirksame Menge") variiert innerhalb eines breiten Bereiches und hängt von dem zu behandelnden Zustand oder einer anderen gewünschten Verwendung und von der Verabreichungsweise ab. Sie kann jede Menge abdecken, die für die beabsichtigte Behandlung oder Verwendung wirksam ist. Die Bestimmung einer "pharmazeutisch wirksamen Menge" liegt innerhalb der Fähigkeit des Fachmanns.

[0048] Genauer gesagt, wird in einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung für eine der in Betracht gezogenen Verwendungen (d.h. für die orale Kontrazeption (kombinierte orale Kontrazeptive sowie östrogenfreie orale Kontrazeptive, wie zum Beispiel die "Nur-Progestin-Pille"), die HRT und die Behandlung gynäkologischer Störungen sowie anderer Erkrankungszustände) eine tägliche Dosis einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), vorzugsweise von Verbindung ((+)-1), die einem Individuum verabreicht werden soll, im Bereich von 0,01 bis 2 mg im Allgemeinen als angemessen angesehen. Dosen, die ganz besonders geeignet für spezifische Anwendungen sind, sind jedoch wie folgt:

Falls das erfindungsgemäße Progestin, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), in einer pharmazeutischen Zusammensetzung als kombiniertes orales Kontrazeptivum in Kombination mit einer Östrogenverbindung, wie vorstehend definiert, verwendet werden soll, beträgt eine geeignete tägliche Dosis für die Verabreichung an ein Individuum 10 μ g bis 100 mg. Eine bevorzugte tägliche Dosis für die Verabreichung an ein Individuum ist in dieser Hinsicht 10 μ g bis 1 mg.

[0049] Falls das erfindungsgemäße Progestin, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), in einer pharmazeutischen Zusammensetzung als östrogenfreies orales Kontrazeptivum, wie eine "Nur-Progestin-Pille" (POP), ohne zusätzliche Östrogenkomponente verwendet werden soll, beträgt eine geeignete tägliche Dosis für die Verabreichung an ein Individuum 10 μ g bis 1 mg, vorzugsweise 30 μ g bis 300 μ g oder 10 μ g bis 100 μ g, wobei jedoch auch ein Bereich von nur 1 μ g bis 10 μ g anwendbar sein kann.

[0050] Falls das erfindungsgemäße Progestin, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), in einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die HRT verwendet werden soll, beträgt eine geeignete tägliche Dosis für die Verabreichung an ein Individuum 10 μ g bis 10 mg, vorzugsweise 10 μ g bis 1 mg (entsprechend 1/100 der gleich wirksamen Dosis von Medroxyprogesteronacetat (MPA)), am stärksten bevorzugt 10 μ g bis 100 μ g.

[0051] Falls das erfindungsgemäße Progestin, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), in einer pharmazeutischen Zusammensetzung für andere Anwendungen als Kontrazeption oder HRT verwendet werden soll, d.h. bei der Behandlung gynäkologischer Störungen, wie von prämenstruellem Syndrom (das sich in Kopfschmerzen, Anzeichen für eine Depression, Wasserzurückhaltung usw. manifestiert), Dysmenorrhoe, Endometriose, Myom oder dysfunktioneller Uterusblutung, liegt die zu verabreichende Menge gewöhnlich in demselben Bereich wie für die Anwendung bei COCs, POPS und HRT, wie vorstehend beschrieben, kann jedoch je nach der Wirkung, die erzielt werden soll, auch von diesen Werten abweichen.

[0052] Falls das erfindungsgemäße Progestin, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wie vorstehend definiert, mit einer Östrogenkomponente, vorzugsweise 17 α -Ethinylöstradiol, kombiniert wird, ist die tägliche Dosis der Östrogenkomponente für die Verabreichung an ein Individuum derart, dass sie 0,01 bis 0,05 mg, vorzugsweise 0,015 bis 0,03 mg 17 α -Ethinylöstradiol beträgt (oder gleich wirksam damit ist).

[0053] Falls das erfindungsgemäße Progestin, insbesondere Verbindung ((+)-1), in Kombination mit einer Östrogenkomponente, vorzugsweise 17 α -Ethinylöstradiol, für die Verwendung als Kontrazeptivum, vorzugsweise in einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (COC), oder bei der HRT verabreicht wird, können das Progestin

und das Östrogen entweder gleichzeitig, z.B. in einer Tablette, verabreicht werden, aber sie können auch gemäß einem bestimmten Schema und sogar über verschiedene Wege, z.B. oral und parenteral, getrennt verabreicht werden. Für die Verwendung bei der Kontrazeption (wie in östrogenfreien oralen Kontrazeptiven) sowie bei der HRT können die täglichen Dosen des erfindungsgemäßen Progestins, wie vorstehend definiert, vorzugsweise von Verbindung ((+)-1), und gegebenenfalls (im Fall kombinierter oraler Kontrazeptive) der Östrogenkomponente, wie vorstehend definiert, über den gesamten weiblichen Menstruationszyklus gleich bleiben oder können – unabhängig voneinander – über den weiblichen Menstruationszyklus variieren, wie in bekannten Zwei- oder Mehrstufenzubereitungen, in denen die Konzentrationen sowohl des Progestins als auch des Östrogens in zwei oder mehreren Stufen während des Menstruationszyklus ansteigen. Ferner wird bei einer aufeinander folgenden Applikation in Betracht gezogen, dass in einer ersten Periode des Zyklus die Östrogenkomponente allein verabreicht wird und in einer zweiten Periode des Zyklus das Progestin hinzugefügt wird. Wie es bei den herkömmlichen oralen Kontrazeptiven der Fall ist, kann ferner die Verabreichung der erfindungsgemäßen Progestine, insbesondere von Verbindung ((+)-1), und gegebenenfalls einer zusätzlichen Östrogenkomponente, wie vorstehend definiert, für x Tage nach einer Einnahmepériode von $y = 28 - x$ Tagen in einem 28-tägigen Zyklus unterbrochen werden, wobei x zum Beispiel 7, 6, 5, 4 oder weniger und somit y zum Beispiel 21, 22, 23, 24 oder mehr betragen kann. Im Fall östrogenfreier oraler Kontrazeptive, wie zum Beispiel POPS, kann keine Unterbrechung der täglichen Verabreichung des erfindungsgemäßen Progestins, insbesondere von Verbindung ((+)-1), in Betracht gezogen werden.

[0054] Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen kann gemäß im Stand der Technik bekannter Verfahren durchgeführt werden und wird nachstehend detaillierter erläutert. Üblicherweise bekannte und verwendete Hilfsstoffe sowie weitere geeignete Träger, Verdünnungsmittel, Aromastoffe usw. können je an der beabsichtigten Verabreichungsweise sowie den besonderen Eigenschaften der Wirkstoffe, der verwendet werden soll, wie Löslichkeit, Bioverfügbarkeit usw., verwendet werden. Geeignete Träger und Hilfsstoffe können diejenigen sein, wie sie für die Pharmazie, Kosmetik und verwandte Gebiete in: Ullmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, Bd. 4, (1953), S. 1-39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 52 (1963), S. 918ff; H. v. Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm. Ind. 2, 1961, S. 72ff; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971, empfohlen werden.

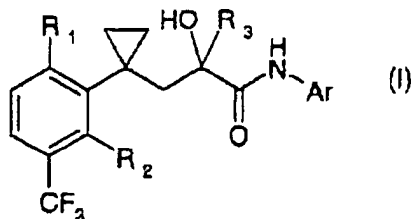
[0055] Wie vorstehend angedeutet, ist die bevorzugte Verabreichungsweise der Progestine der allgemeinen Formel (I), vorzugsweise von Verbindung ((+)-1), oder pharmazeutischer Zusammensetzungen, die diese Verbindung entweder ohne (wie in östrogenfreien oralen Kontrazeptiven) oder zusammen mit einer zusätzlichen Östrogenkomponente, wie 17α -Ethinylöstradiol, umfassen, die orale Verabreichung, z.B. durch Tabletten, Pillen, Dragees, Gekapseln, Granulate, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzung für die orale Verabreichung können die Verbindungen, die sich für die Zwecke der vorliegenden Erfindung eignen, wie vorstehend definiert, mit üblicherweise bekannten und verwendeten Hilfsstoffen und Trägern, wie zum Beispiel Gummiarabicum, Talk, Stärke, Zuckern (wie z.B. Mannitose, Methylcellulose, Lactose), Gelatine, oberflächenaktiven Mitteln, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht-wässrigen Excipienten, Paraffinderivaten, Vernetzungsmitteln, Dispergiemitteln, Emulgatoren, Gleitmitteln, Konservierungsmitteln, Aromastoffen (z.B. etherischen Ölen) oder Löslichkeitsverstärkern (z.B. Benzylbenzoat oder Benzylalkohol) gemischt werden. In der pharmazeutischen Zusammensetzung können die Wirkstoffe auch in einer Mikropartikel-, z.B. einer nanopartikulären, Zusammensetzung dispergiert sein.

[0056] Es werden jedoch auch andere Verabreichungsweisen in Betracht gezogen, wie parenterale Verabreichung, z.B. intraperitoneale, intramuskuläre (wie durch Injektion wässriger, öliger oder anderer Lösungen, z.B. durch Depotinjektion, wobei die Hormone aus dem Depot langsam in das Blut freigesetzt und von dort zu den Zielorganen, z.B. zum Hypothalamus, zur Hypophyse und zum Uterus, befördert werden), subkutane oder transdermale Applikation. Für die parenterale Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel, wie z.B. ölen, mit oder ohne Löslichmacher, oberflächenaktive Mittel, Dispergiemittel oder Emulgatoren gelöst oder suspendiert werden. Als Öle können zum Beispiel und ohne Beschränkung Olivenöl, Erdnussöl, Baumwollsamensöl, Sojabohnensöl, Rizinusöl und Sesamöl verwendet werden. Eine transdermale Verabreichung kann durch geeignete Pflaster, wie im Stand der Technik allgemein bekannt, die spezifisch für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen gestaltet sind, gegebenenfalls in Gegenwart spezifischer Permeabilitätsverstärker erreicht werden. Ferner können auch Emulsionen, Einreibemittel, Cremes oder Gele für die transdermale Zufuhr verwendet werden.

[0057] Eine andere Verabreichungsweise ist durch Implantieren eines Depotimplantats, das ein inertes Trägermaterial, wie biologisch abbaubare Polymere oder synthetische Silikone, wie z.B. Silikonkautschuk, umfasst. Solche Implantate sind derart gestaltet, dass sie den Wirkstoff auf kontrollierte Weise über einen länge-

ren Zeitraum (z.B. 3 bis 5 Jahre) freisetzen. Eine andere geeignete Verabreichungsweise ist über intravaginale Vorrichtungen (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsysteme (IUS), die Reservoirs für die kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen, wie die erfindungsgemäßen Progestine und/oder Östrogene, über längere Zeiträume enthalten. Ein solches IUS (wie z.B. MIRENA™) wird in die Uterushöhle eingeführt, in der es definierte Mengen an Hormon für bis zu 5 Jahre (oder bis das System entfernt wird) kontinuierlich freisetzt. Die täglich freigesetzte Menge an Progestin und/oder Östrogen entspricht den täglichen Dosen, wie vorstehend definiert.

[0058] Unter einem dritten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)

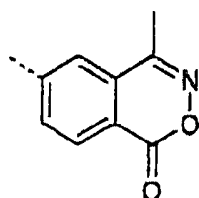


worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 -CH₃ oder -CF₃ ist und

Ar



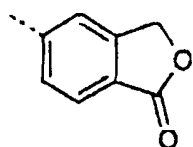
(a)

ist

oder

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 -CH₃ ist und Ar



(b)

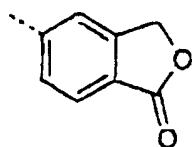
ist

oder

R_1 -H ist und R_2 -F ist, R_1 -F ist und R_2 -H ist, R_1 und

R_2 -F sind,

R_3 -CF₃ ist und Ar



(b)

ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon für die Verwendung in der Therapie bereit.

[0059] Unter einem vierten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend definiert, umfasst, mit der Maßgabe,

auf ein erstes und zweites ausgewähltes Gewebe beschränkt sind, sondern sich auf die gleiche Weise auf ein erstes und ein zweites ausgewähltes Organ richten, so dass der fünfte Aspekt dieser Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung, wie vorstehend durch Formel (I) definiert (und einschließlich der Verbindung 5-[3-{1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-phthalid, die unter dem ersten, zweiten, dritten und vierten Aspekt dieser Erfindung aus den Bedeutungen der allgemeinen Formel (I) ausgeschlossen wurde) zur Herstellung eines Medikaments zur selektiven Modulation PR-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Zielorgan im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Zielorgan betrifft.

[0065] Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist das erste ausgewählte Zielorgan vorzugsweise der Fortpflanzungstrakt, d.h. hauptsächlich der Uterus, und das zweite ausgewählte Zielorgan die Brust, insbesondere die Brustdrüse. Folglich ist das erste ausgewählte Zielgewebe vorzugsweise Uterusgewebe und das zweite ausgewählte Zielgewebe vorzugsweise Brustgewebe. So zeigen die Verbindungen unter dem fünften Aspekt der vorliegenden Erfindung ein dissoziiertes Aktivitätsprofil in Bezug auf das erste ausgewählte Zielgewebe, vorzugsweise Uterusgewebe, im Verhältnis zu einem zweiten (d.h. anderen) ausgewählten Zielgewebe, vorzugsweise Brustgewebe.

[0066] Vorzugsweise bedeutet "selektive Modulation PR-vermittelter Wirkungen in dem ersten ausgewählten Zielgewebe im Verhältnis zu dem zweiten ausgewählten Zielgewebe" in dem spezifischen Kontext der vorliegenden Erfindung das selektive Verstärken PR-vermittelter Wirkungen in dem ersten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Uterusgewebe, im Verhältnis zu PR-vermittelten Wirkungen in dem zweiten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Brustgewebe. Anders gesagt, werden durch die erfindungsgemäßen Verwendungen und Verfahren PR-vermittelte Wirkungen in dem ersten ausgewählten Gewebe (vorzugsweise Uterusgewebe) selektiv verstärkt relativ (d.h. im Verhältnis) zu den PR-vermittelten Wirkungen in dem zweiten ausgewählten Gewebe (vorzugsweise Brustgewebe), d.h. es wird eine Dissoziation in Bezug auf PR-vermittelte Wirkungen in dem ersten und zweiten ausgewählten Zielgewebe beobachtet.

[0067] Der Begriff "selektive Verstärkung PR-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe im Verhältnis zu PR-vermittelten Wirkungen in einem zweiten ausgewählten Gewebe" soll nicht auf irgendwelche Absolutwerte PR-vermittelter Wirkungen in dem ersten und zweiten ausgewählten Gewebe beschränkt sein, sondern deckt Szenarien ab, in denen zum Beispiel die PR-vermittelte Wirkung, die in dem zweiten ausgewählten Gewebe (vorzugsweise Brustgewebe) induziert wird, niedrig oder gar nicht nachweisbar ist, und die in dem ersten ausgewählten Gewebe (vorzugsweise Uterusgewebe) PR-vermittelte Wirkung sehr ausgeprägt oder nur mäßig ist, aber in jedem Fall verglichen mit der PR-vermittelten Wirkung in dem zweiten ausgewählten Gewebe verstärkt ist.

[0068] Am stärksten bevorzugt zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen, wie vorstehend unter dem fünften Aspekt dieser Erfindung definiert, vorteilhafte und/oder schützende PR-vermittelte Wirkungen im Fortpflanzungstrakt, wie die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, und behalten auch klassische progestagene Wirkungen bei, wie Ovulationshemmung usw., im Verhältnis zu ungewünschten PR-vermittelten Wirkungen in der Brust, wie Proliferation/Differenzierung des Brustepithels. So zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine sehr hohe Aktivität am Uterus und eine vergleichsweise niedrigere Aktivität an der Brustdrüse.

[0069] Somit stellt die vorliegende Erfindung progestagene Verbindungen bereit, die dahingehend ein deutlich dissoziiertes Progesterin-Aktivitätsprofil haben, dass sie in der Lage sind, eine gewünschte vorteilhafte Wirkung in einem Progesteron-Zielorgan, wie dem Uterus, zu induzieren, während sie in einem anderen Progesteron-Zielorgan, z.B. der Brust, keine unerwünschten Wirkungen induzieren, wie Proliferation/Differenzierung der Brustdrüse (was sich in einer erhöhten Bildung terminaler Endknospen in den Brustdrüsen zeigt). Der Nutzen der vorliegenden Erfindung ist jedoch nicht auf das dissoziierte Uterus/Brust-Profil beschränkt, sondern sie eignet sich genauso für anderen Zielorgankombinationen, an denen eine Progesteronrezeptor-Vermittlung beteiligt ist.

[0070] Dass die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend unter diesem Aspekt der vorliegenden Erfindung definiert, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), tatsächlich eine dissoziierte Aktivität (Uterus gegenüber Brustdrüse) zeigen, wird z.B. im nachstehenden Beispiel 3 demonstriert, in dem bestätigt wird, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), eine starke progestationale Aktivität in vivo am Uterus im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und eine erheblich niedrigere progestationale Aktivität im Brustgewebe im Hinblick auf die Proliferation terminaler Endknospen in der Brustdrüse zeigen. Eine detaillierte Beschreibung der Bioassays, die verwendet werden, um zu bestimmen, ob eine bestimmte Verbindung tatsächlich PR-vermittelte Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe, vorzugs-

weise Uterusgewebe, im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe, vorzugsweise Brustgewebe, selektiv moduliert, sind ebenfalls in den Beispielen zu finden.

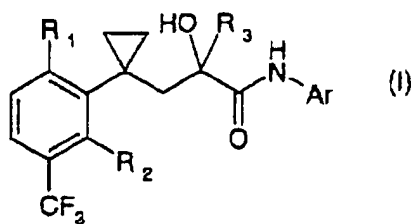
[0071] Jedoch kann allgemein gesagt werden, dass zur Bestimmung, ob eine bestimmte Verbindung tatsächlich eine definierte PR-vermittelte Wirkung in einem definierten Zielgewebe im Verhältnis zu einem anderen Zielgewebe selektiv moduliert, der Typ der Wirkung, die von der Verbindung induziert wird (d.h. ob die Verbindung die PR-vermittelte Wirkung in dem Zielgewebe hemmt, nicht beeinflusst, verstärkt oder aufrechterhält) sowie die Intensität der induzierten Wirkung gemessen werden, vorzugsweise im Verhältnis zu der Wirkung, die durch einen bekannten "Standard"-PR-Liganden, wie das Standard-Progestin R5020 (Promegeston), induziert wird. Dann werden die in dem ersten und zweiten Zielgewebe mit der Testverbindung erzielten Wirkungen verglichen und untersucht, vorzugsweise unter Berücksichtigung der gewünschten medizinischen Indikation oder der beabsichtigten Anwendung (z.B. Fruchtbarkeitskontrolle oder HRT usw.). Eine detaillierte Beschreibung von Assays für das Screening nach gewebespezifischen Progesteronrezeptor-Liganden, das auf der einen Seite auf In-vivo-Tests und auf der anderen Seite auf In-vitro-Tests sowie auf kombinierten In-vitro-/In-vivo-Tests basiert, ist in WO 02/054064 gegeben, deren Offenbarung in dieser Hinsicht hier durch Bezugnahme aufgenommen ist. Zum Beispiel sind geeignete In-vivo-Tests, um zu bestimmen, ob ein bestimmtes Progestin selektiv PR-vermittelte Wirkungen im Uterus oder im Ovar im Verhältnis zur Brust induziert, ein Nager-Bioassay zur Proliferation/Differenzierung des Brustepithels, ein Schwangerschaftserhaltungstest oder ein Endometrium-Proliferations-/Differenzierungstest bei Nagern sowie ein Ovulationshemmtest oder ein Superovulationstest bei Nagern. Wie vorstehend erwähnt, ist die vorliegende Erfindung jedoch nicht auf Uterus-/Brust-selektive Progestine beschränkt, sondern ist gleichermaßen auf andere Gewebe oder Organe anwendbar, die PR-vermittelte Wirkungen beinhalten. Es liegt sicherlich im Wissen des Fachmanns, geeignete In-vivo-Tests, wie vorstehend definiert, in bestimmten gewünschten anderen Zielgeweben als den bevorzugten Geweben, wie vorstehend definiert, durchzuführen und die Wirkung, die durch ein bestimmtes Test-Progestin induziert wird, im Verhältnis zu einem geeigneten Standard-Progestin zu bestimmen.

[0072] Aufgrund des ausgeprägten dissoziierten Aktivitätsprofils der Progestine der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend definiert, insbesondere von Verbindung ((+)-1), im Hinblick auf die Modulation PR-vermittelter Wirkungen in verschiedenen Progesteron-Zielorganen, insbesondere in der Brust und im Fortpflanzungstrakt (im Uterus) eignen sich die aus den erfindungsgemäßen Verbindungen (und gegebenenfalls einer zusätzlichen Östrogenkomponente) hergestellten Medikamente zur Behandlung bestimmter gynäkologischer Störungen sowie für die Anwendung bei der HRT. Die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Kontrazeptive ist nicht immer eine rein medizinische Indikation und gehört damit zum sechsten Aspekt dieser Erfindung und wird daher nachstehend erläutert. Gynäkologische Störungen sollen so verstanden werden, dass sie zum Beispiel Endometriose, Myom, Dysmenorrhoe, prämenstruelles Syndrom (PMS, ein Sammelbegriff für eine Reihe von Symptomen, wie Schmerzen im Unterbauch, Kopfschmerzen, ödem, Depression, Reizbarkeit usw., die viele Frauen sechs bis acht Tage vor der Menstruation erfahren) und dysfunktionelle Uterusblutung (die durch Hormonmängel oder -ungleichgewichte verursacht wird) umfassen, aber nicht auf diese beschränkt sind. Auch unregelmäßige Menstruationszyklen können durch die erfindungsgemäßen Verbindungen kontrolliert werden. HRT wird hauptsächlich zur Linderung von klimakterischen Symptomen, wie Menopausensymptomen (z.B. Hitzewellen, nächtliches Schwitzen), Osteoporose, trockenen Schleimhäuten sowie psychologischen Symptomen (z.B. Depression) verwendet. Es gibt starke Hinweise, dass HRT die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, von Alzheimer-Krankheit, Enddarmkrebs oder anderen Erkrankungen verhindert.

[0073] Hinsichtlich der in Betracht gezogenen wie auch der bevorzugten Anwendungsweisen, der in Betracht gezogenen wie auch der bevorzugten Dosen, der in Betracht gezogenen wie auch der bevorzugten zusätzlichen Inhaltsstoffe von Medikamenten und des wahlfreien Vorliegens einer zusätzlichen Östrogenkomponente wird auf den zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung verwiesen. Alle dort in Bezug auf geeignete, bevorzugte, stärker bevorzugte und am stärksten bevorzugte Ausführungsformen gemachten Aussagen gelten gleichermaßen für den fünften Aspekt der Erfindung, d.h. die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), jedoch einschließlich der Verbindung 5-[3-{1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-phthalid, die unter dem ersten, zweiten, dritten und vierten Aspekt dieser Erfindung aus dem Umfang der allgemeinen Formel (I) ausgeschlossen wurde, zur Herstellung eines Medikaments zur Modulation PR-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe. Bevorzugte Ausführungsformen dieses Aspekts der Erfindung (sowie aller anderer Aspekte der vorliegenden Erfindung) sind ebenfalls in den jeweiligen abhängigen Ansprüchen jedes Aspektes der Erfindung enthalten.

[0074] Während der fünfte Aspekt der vorliegenden Erfindung die Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu rein medizinischen Zwecken betrifft, betrifft der sechste Aspekt der vorliegenden Erfin-

ung die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

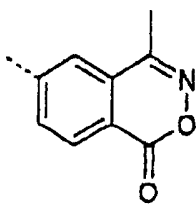


worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 - CH_3 oder - CF_3 ist und

Ar



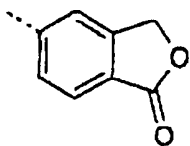
(a)

ist

oder

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 - CH_3 ist und Ar



(b)

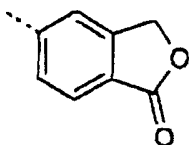
ist

oder

R_1 -H ist und R_2 -F ist, R_1 -F ist und R_2 -H ist, R_1 und

R_2 -F sind,

R_3 - CF_3 ist und Ar



(b)

ist, oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivats oder Analogons davon als Kontrazeptivum.

[0075] Obwohl Fruchtbarkeitskontrolle im Allgemeinen und Kontrazeption im Besonderen unter bestimmten Umständen auch aus rein medizinischen Gründen verabreicht werden können (und somit in dieser Hinsicht den vorstehend genannten fünften Aspekt der vorliegenden Erfindung betreffen), wird Kontrazeption (d.h. Verhinderung einer Schwangerschaft) im Allgemeinen so verstanden, dass sie nicht dazu beabsichtigt ist, eine bestimmte Erkrankung zu verhindern oder zu heilen. Dennoch kann eine Kontrazeption unter Verwendung von Progestinen entweder allein (wie in östrogenfreien Kontrazeptiven, zum Beispiel in POPS) oder in Kombination mit Östrogenen (wie COCs) auch zusätzliche vorteilhafte (medizinische) Wirkungen über die Hemmung der Schwangerschaft hinaus haben. Es ist bekannt, dass Kontrazeptive in der Lage sind, bestimmte Störungen zu heilen, wie ein anomales Blutungsmuster während des Menstruationszyklus oder das prämenstruelle Syndrom mit den vorstehend in Bezug auf den fünften Aspekt der vorliegenden Erfindung aufgelisteten Symptomen. Kontrazeptive haben gewöhnlich einen positiven Einfluss auf das Aussehen der Haut. Ferner leiden Frauen,

die Kontrazeptive verwenden, weniger oft an Beckenentzündungskrankheit (pelvis inflammatory disease, PID), und das Risiko von Eierstock-, Endometrium- und Kolorektalkrebs ist verringert.

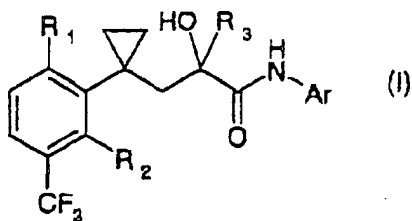
[0076] Wie vorstehend erwähnt, werden die neuen erfindungsgemäßen Progestine und vorzugsweise Verbindung ((+)-1) vorteilhafterweise in östrogenfreien oralen Kontrazeptiven verwendet, wie zum Beispiel der Nur-Progestin-"Minipille" (POP). Diese östrogenfreien oralen Kontrazeptive sind eine geeignete Alternative für Frauen, die eine Östrogen-Progestin-Kombination aufgrund bestimmter Östrogenwirkungen nicht vertragen, aber trotzdem die Vorteile einer hormonellen Kontrazeption in Tablettenform wünschen. Ferner sind östrogenfreie orale Kontrazeptive auch eine Möglichkeit für stillende Frauen, weil Östrogene die Milchproduktion unterdrücken und daher eine Verwendung kombinierter Östrogen-Progestin-Kontrazeptive in dieser Zeit nicht zu empfehlen ist.

[0077] Die neuen erfindungsgemäßen Progestine und vorzugsweise Verbindung ((+)-1) können nicht nur in oralen Kontrazeptiven verwendet werden, die vollständig frei von einer Östrogenkomponente sind, sondern auch in oralen Kontrazeptiven, die im Wesentlichen frei von Östrogen sind. "Im Wesentlichen frei von Östrogen" soll so verstanden werden, dass es Mengen an Östrogen betrifft, die kleiner sind als die, die gewöhnlich in kombinierten oralen Östrogen-Progestin-Kontrazeptiven enthalten sind.

[0078] Zusätzlich zu den vorstehenden Vorteilen von Kontrazeptiven, die Progestine allein (d.h. wie bei östrogenfreien oralen Kontrazeptiven) oder in Kombination mit Östrogenen umfassen, vermeiden Kontrazeptive, die die erfindungsgemäßen Progestine, wie vorstehend definiert, vorzugsweise Verbindung ((+)-1) umfassen, tatsächlich auch potenzielle Nachteile bekannter Kontrazeptive dahingehend, dass die erfindungsgemäßen Progestine nur den Progesteronrezeptor an einem spezifischen Zielgewebe oder -organ (insbesondere dem Uterus), aber nur in einem kleineren Ausmaß (oder überhaupt nicht) an irgendeinem anderen, ungewünschten Gewebe oder Organ (insbesondere der Brustdrüse) aktivieren, was diese Behandlungen gut verträglich und weniger anfällig für schwerwiegende Nebenwirkungen oder sogar für das Risiko der Induktion potenzieller weiterer Gesundheitsprobleme macht. Aufgrund ihres Potenzials einer maßgeschneiderten Modulation PR-vermittelter Zustände und Wirkungen können die erfindungsgemäßen Progestine, insbesondere Verbindung ((+)-1), infolge ihrer Zielgewebespezifität in einer viel niedrigeren Dosis als bekannte Progestine, die man für Kontrazeptive verwendet, (und außerdem auch für die anderen Indikationen, die in Bezug auf den fünften Aspekt der vorliegenden Erfindung erläutert wurden) verabreicht werden. Weitere Aspekte der Verwendung von Progestinen als Kontrazeptive können dem Buch "Kontrazeption mit Hormonen" von H.-D. Taubert und H. Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1995, entnommen werden.

[0079] Hinsichtlich bevorzugter Ausführungsformen des sechsten Aspektes der vorliegenden Erfindung wird einerseits auf die Ansprüche und andererseits auf die Erläuterungen und Beschreibungen verweisen, die hinsichtlich des zweiten Aspektes der vorliegenden Erfindung gegeben wurden, nämlich die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die Progestine der allgemeinen Formel (I), vorzugsweise Verbindung ((+)-1) enthalten. Alles, was dort in Bezug auf Verabreichungsweisen, Dosen, Kombinationen von Inhaltsstoffen (insbesondere hinsichtlich einer zusätzlichen Östrogenkomponente) und allen anderen bevorzugten Ausführungsformen gesagt wird, gilt gleichermaßen für den sechsten Aspekt der Erfindung, d.h. die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Kontrazeption.

[0080] Der siebte Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur selektiven Modulation Progesteronrezeptor-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe oder Organ im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe oder Organ. Das Verfahren umfasst den Schritt des Verabreichens einer wirksamen Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

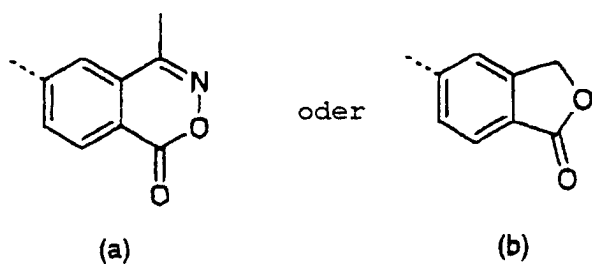


worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 -CH₃ oder -CF₃ ist und

Ar



ist

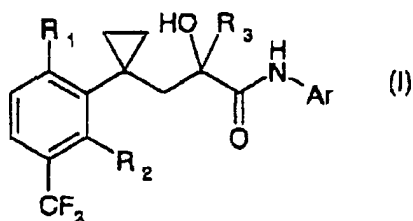
oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates oder Analogons davon oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine solche Verbindung der allgemeinen Formel (I) umfasst, an ein Individuum, das einer selektiven Modulation Progesteronrezeptor-vermittelter Wirkungen bedarf.

[0081] In Bezug auf den siebten Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst die selektive Modulation Progesteron-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe zum Beispiel – wie unter den anderen, vorstehend erläuterten Aspekten der Erfindung – die selektive Verstärkung gewünschter und/oder schützender Wirkungen in einem ersten ausgewählten Zielgewebe, vorzugsweise Uterusgewebe, oder Zielorgan, vorzugsweise dem Uterus, im Verhältnis zu ungewünschten PR-vermittelten Wirkungen (wie Proliferation/Differenzierung) in einem zweiten Zielgewebe, vorzugsweise Brustgewebe, oder Zielorgan, vorzugsweise der Brustdrüse. Es sollte jedoch selbstverständlich sein, dass die vorliegende Erfindung nicht auf die dissoziierte Uterus/Brust-Aktivität der erfindungsgemäßen Progestine beschränkt ist, sondern dass die vorliegende Erfindung auch dissoziierte Aktivitäten in Bezug auf jedes andere ausgewählte erste und zweite Zielgewebe, die durch PR-Vermittlung beeinflusst werden, abdeckt. Hinsichtlich der bevorzugten Ausführungsformen sowie einer detaillierten Erläuterung der Angabe "Modulation PR-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe" wird auf die vorstehend in Bezug auf andere Aspekte der vorliegenden Erfindung, insbesondere den fünften Aspekt, gemachte Aussagen verwiesen.

[0082] Wie bereits in Bezug auf den fünften Aspekt der vorliegenden Erfindung sowie in Bezug auf den sechsten Aspekt der vorliegenden Erfindung erläutert, kann ein Individuum, vorzugsweise ein Säuger, am stärksten bevorzugt ein Mensch, der einer solchen selektiven Modulation Progesteron-vermittelter Wirkungen bedarf, zum Beispiel ein weibliches Individuum sein, das (aus medizinischen Gründen) eine Schwangerschaft verhindern muss oder diese verhindern möchte. Wie bereits vorstehend beschrieben, kann das Verfahren gemäß dem siebten Aspekt der vorliegenden Erfindung somit zur Kontrazeption verwendet werden. In dieser Hinsicht gilt alles, das vorstehend in Bezug auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Progestine als Kontrazeptive gesagt wurde, gleichermaßen auch für das Verfahren gemäß dem siebten Aspekt der Erfindung, einschließlich bevorzugter Ausführungsformen hinsichtlich Dosen, Dosierungsschemata, Verabreichungsweisen, wahlweise Kombination der erfindungsgemäßen Progestine mit Östrogenen usw.

[0083] Neben der Kontrazeption sind medizinische Indikationen, wobei die Modulation PR-vermittelter Wirkungen in einem ersten Gewebe im Verhältnis zu einem zweiten Gewebe vorteilhaft oder notwendig ist, zum Beispiel die Hormonersatztherapie oder die Behandlung gynäkologischer Störungen. Diese sämtlichen Indikationen wurden bereits eingehend z.B. in Bezug auf den fünften Aspekt dieser Erfindung beschrieben und sind gleichermaßen auf den vorliegenden siebten Aspekt der Erfindung anwendbar.

[0084] Der achte und neunte Aspekt der vorliegenden Erfindung betreffen Verwendungen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

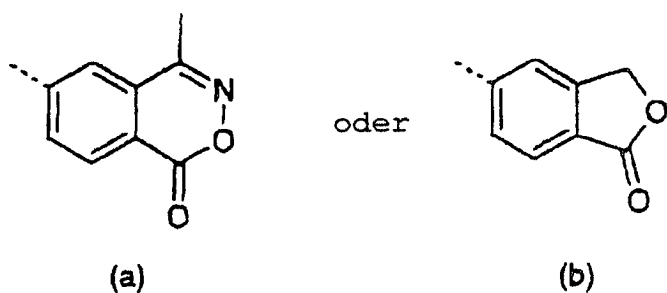


worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 - CH_3 oder - CF_3 ist und

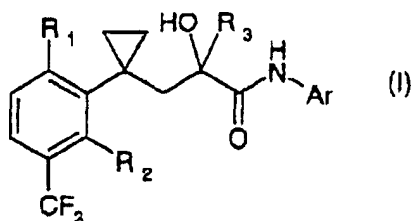
Ar



ist

oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates oder Analogons davon zur Herstellung eines Medikamentes zur selektiven Aktivierung der PR-A-Transkription im Verhältnis zur PR-B-Transkription und zur selektiven Verstärkung PR-A-vermittelter Wirkungen im Verhältnis zu PR-B-vermittelten Wirkungen.

[0085] Der achte und neunte Aspekt der vorliegenden Erfindung betreffen auch Verfahren zur selektiven Aktivierung der PR-A-Transkription im Verhältnis zur PR-B-Transkription und Verfahren zur selektiven Verstärkung PR-A-vermittelter Wirkungen im Verhältnis zu PR-B-vermittelten Wirkungen, wobei die Verfahren den Schritt der Verabreichung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

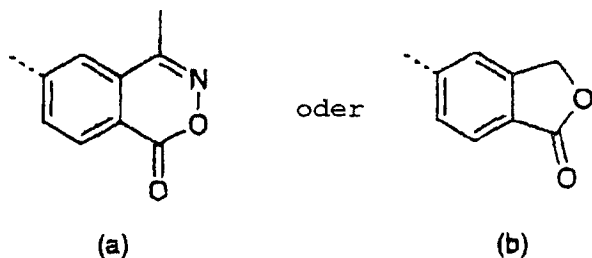


worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 -CH₃ oder -CF₃ ist und

Ar



ist

oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates oder Analogons davon an ein Individuum, das einer derartigen selektiven Modulation der PR-A-Transkription bzw. PR-A-vermittelter Wirkungen bedarf, umfassen.

[0086] Wie im nachstehenden Beispiel 5 demonstriert wird, wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Progestine, insbesondere die Verbindung (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid, ((+)-1), selektiv die PR-A-Transkription aktivieren und somit selektiv PR-A-vermittelte Wirkungen induzieren, während sie vorzugsweise die PR-B-Transkription und somit die PR-B-vermittelten Wirkungen nicht beeinflussen.

[0087] Wie im vorstehenden Abschnitt "Hintergrund der Erfindung" erwähnt, scheint aufgrund von Studien von B. Mulac-Jericevic sowie O. Conneely, die PR-Isoform B der am stärksten verantwortliche Rezeptor für die Brustdrüsenproliferation und -differenzierung zu sein, wohingegen die antiproliferative Wirkung von Progestinen auf das Uterusepithel und auf die Ovulation höchstwahrscheinlich durch die PR-Isoform A vermittelt wird (B. Mulac-Jericevic, Science 2000, 289, 1751-1754; Orla Conneely, Endocrine Society Meeting, Toronto, Juni 2000). Wie vorstehend erläutert, ist somit auch wahrscheinlich, dass Progestine, die eine Selektivität für die Progesteron-Isoform A haben, d.h. Progestine, die die PR-A-Transkription aktivieren und vorzugsweise gleichzeitig die PR-B-Transkription nicht beeinflussen, auch PR-vermittelte Wirkungen im Uterus selektiv verstärken, während sie gleichzeitig vorzugsweise PR-vermittelte Wirkungen in der Brustdrüse nicht beeinflussen. Die Bestätigung dieses Zusammenhangs zwischen der PR-Isoform-Spezifität und der Gewebeselektivität von PR-Li-

ganden war bereits Gegenstand der früheren Anmeldung WO 02/054064. Die vorliegende Erfindung hat dieses Prinzip mithilfe der Beispiele 3 und 5 erneut bestätigt, wobei z.B. gezeigt wird, dass die bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung, Verbindung ((+)-1), eine selektiver und sehr starker PR-A-Agonist ist und somit ein starkes dissoziiertes Aktivitätsprofil in vitro hinsichtlich der PR-Isoform A gegenüber B sowie in vivo in Bezug auf die verschiedenen Zielgewebe zeigt, wobei sie gewünschte und vorteilhafte Wirkungen in Uterusgewebe induziert, während sie keine ungewünschten Wirkungen, wie die Proliferation/Differenzierung der Brustdrüse, in Brustgewebe induziert.

[0088] Die Anwendbarkeit der vorliegenden Erfindung ist jedoch nicht auf das Uterus-gegenüber-Brustsystem beschränkt, sondern kann auf andere Progesteron-Zielorgansysteme ausgeweitet werden. Im Grunde jeder Zustand, an dem PR-Isoform-vermittelte Wirkungen beteiligt sind, kann durch die Verwendungen der erfindungsgemäßen Progestine behandelt werden, entweder durch Herstellung eines Medikamentes gemäß dem achten Aspekt dieser Erfindung oder durch die Verfahren gemäß dem neunten Aspekt der vorliegenden Erfindung, die das Verabreichen dieser Progestine umfassen. Es sollte selbstverständlich sein, dass alle vorstehend in Bezug auf andere Aspekte der vorliegenden Erfindung hinsichtlich der bevorzugten erfindungsgemäßen Progestine, der Verabreichungsweise, der Dosis und der Dosierungsschemata, der Kombination mit anderen Komponenten, wie Östrogenen, usw. gemachten Aussagen gleichermaßen für den hier beschriebenen achten und neunten Aspekt gelten.

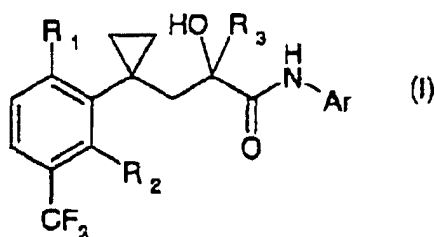
[0089] Es wird darauf hingewiesen, dass für den Zweck der vorliegenden Erfindung die Selektivität (oder auch Spezifität, ein Begriff, der hier auch als Synonym für Selektivität verwendet wird) eines erfindungsgemäßen Progestins für die PR-Isoform A im Verhältnis zur PR-Isoform B definiert ist als der Unterschied in der Transkriptionswirksamkeit, die durch dieses Progestin in PR-A- gegenüber PR-B-transfizierten Zellen induziert wird. Vorzugsweise ist dieser Unterschied größer oder gleich 10%, stärker bevorzugt größer oder gleich 15% und am stärksten bevorzugt größer oder gleich 20%. Die "Transkriptionswirksamkeit" ist definiert als die Antwort, die mit einer definierten Konzentration an Test-Progestin im Verhältnis zu einem Standard-Progestin (z.B. R5020) entweder in PR-A- oder PR-B-transfizierten Zellen erzielt wird.

[0090] Neben der "Transkriptionswirksamkeit" ist ein anderer potenzieller Parameter zur Untersuchung der Selektivität eines Test-Progestins in Bezug auf entweder PR-A oder PR-B seine "Stärke", d.h. der EC_{50} -Wert (oder sein technisches Äquivalent ED_{50}), der in vitro entweder in PR-A- oder PR-B-transfizierten Zellen bestimmt wird. Vorzugsweise sollte der Unterschied in der Stärke, der durch ein bestimmtes Test-Progestin in PR-A- gegenüber PR-B-transfizierten Zellen erzielt wird, im Bereich von oder größer als ein Faktor 10 sein. Weitere Einzelheiten hinsichtlich der Bestimmung der Transkriptionswirksamkeit und der Stärke finden sich im nachstehenden Beispiel 5 sowie in der früheren Anmeldung WO 02/054064, die zu diesem Zweck hier durch Bezugnahme aufgenommen ist. Wie nachstehend im Beispiel 5 gezeigt wird, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere Verbindung ((+)-1), starke Agonisten mit einer Selektivität für PR-A.

[0091] Neben den vorstehend für die erfindungsgemäßen Progestine beschriebenen In-vivo-Anwendungen aufgrund ihrer Spezifität für PR-Isoform A kann diese ausgeprägte Fähigkeit zur selektiven Aktivierung der PR-A-Transkription z.B. auch für In-vitro-Assays, die die zwei PR-Isoformen beinhalten, entweder für diagnostische oder für wissenschaftliche Zwecke ausgenutzt werden. Somit stellen der achte und neunte Aspekt der vorliegenden Erfindung auch In-vitro-Verwendungen und -Verfahren bereit, die nur die Rezeptorebene betreffen. Zum Beispiel können die erfindungsgemäßen Verbindungen, vorzugsweise Verbindung ((+)-1), als Standard zur Untersuchung des PR-Isoform-Spezifitätspotenzials weiterer PR-Liganden verwendet werden. Folglich können die erfindungsgemäßen Verbindungen in diagnostische oder wissenschaftliche Kits zur Bestimmung der Fähigkeit anderer Verbindungen zur selektiven Aktivierung der Transkription einer PR-Isoform eingebracht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zur Identifikation PR-Isoform-spezifischer Zellen, die möglicherweise für bestimmte diagnostische und wissenschaftliche Anwendungen benötigt werden, verwendet werden.

[0092] Hinsichtlich Einzelheiten des In-vitro-Tests für Progestine mit PR-Isoform-Spezifität, wie im nachstehenden Beispiel 5 verwendet, wird auf die WO 02/054064 verwiesen, die hier durch Bezugnahme aufgenommen ist. WO 02/054064 offenbart insbesondere, wie Zellen erhalten werden, die stabil mit entweder PR-A- oder PR-B-exprimierenden Plasmiden transfiziert sind, wie die PR-A- und PR-B-Transkription nachgewiesen wird und wie diejenigen PR-Liganden, die PR-Isoform-Spezifität zeigen, identifiziert werden können. Wie vorstehend erwähnt, offenbart WO 02/054064 auch einen Screeningassay auf gewebe selektive PR-Liganden.

[0093] Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

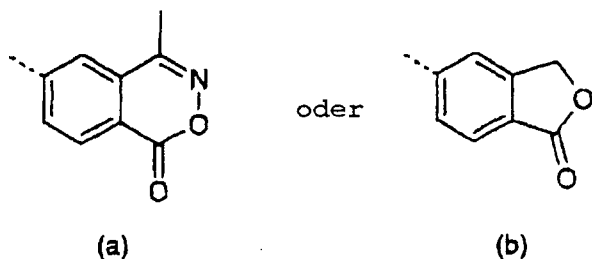


worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 -CH₃ oder -CF₃ ist und

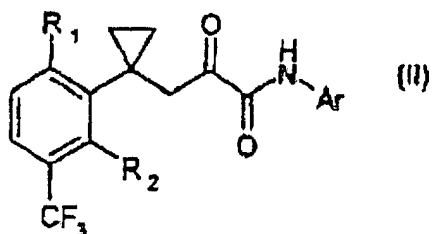
Ar



ist

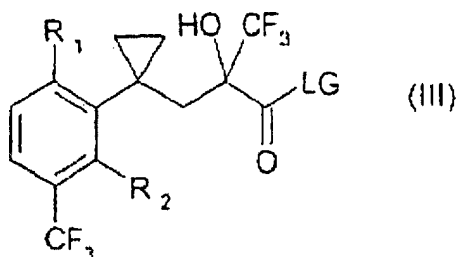
oder eines pharmazeutisch verträglichen Derivates oder Analogons davon ist analog zu dem z.B. in WO 98/54159 offenbarten Verfahren zur Gewinnung einer größeren Klasse von darin beschriebenen Verbindungen. Weil die erfindungsgemäßen Verbindungen jedoch hinsichtlich der in WO 98/54159 offenbarten Verbindungen neu sind, werden im Folgenden mehrere verschiedene Synthesewege zur Gewinnung der erfindungsgemäßen Progestine dargestellt. Eine eingehende Beschreibung der Herstellung der Verbindungen (1), (2), (3) und (4) ist in den Beispielen 1a), 1b), 1c) bzw. 1d) beschrieben.

[0094] Ein erstes Verfahren zur Gewinnung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend definiert, geht von einer Verbindung der allgemeinen Formel (II)



aus, worin die Substituenten R_1 , R_2 und Ar definiert sind, wie vorstehend für die allgemeine Formel (I) erläutert. Eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel CF₃-SiMe₃ oder CF₃-Si(R^x)₃, worin R^x C₁- bis C₄-Alkyl ist, in Gegenwart eines Katalysators oder mit einer Metall-Verbindung, z.B. einem Reagenz des Grignard-Typs oder einem Lithiumalkyl, umgesetzt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) herzustellen. Als Katalysatoren können Fluoridsalze oder basische Salze, wie Alkali-carbonate, verwendet werden (vgl. J. Am. Chem. Soc. 111, 1989, 393).

[0095] Ferner können erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch aus Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



hergestellt werden, worin R_1 und R_2 wie vorstehend für die allgemeine Formel (I) definiert sind und LG eine

Abgangsgruppe, wie -Cl oder -Br, oder ein Tosylat substituent ist. Eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) wird mit einer Verbindung Ar-NH-R', worin Ar wie vorstehend für die allgemeine Formel (I) definiert ist und R' entweder ein Wasserstoffatom oder eine C₁- bis C₅-Acylgruppe ist, umgesetzt. Unter bestimmten Umständen muss der Substituent R' später entfernt werden. Die Verbindung der allgemeinen Formel (III) kann auch als Zwischenprodukt hergestellt werden, zum Beispiel kann sie ein Säurechlorid sein, das als Zwischenprodukt aus einer entsprechenden Carbonsäure hergestellt wird.

[0096] Das Substitutionsmuster am Phenylring in der erfindungsgemäßen allgemeinen Formel (I) mit den Substituenten R₁, R₂ und -CF₃ wird gemäß im Stand der Technik bekannten Verfahren zur selektiven Substitution an einem aromatischen Ring erhalten.

[0097] Die vorliegende Erfindung wird mithilfe der folgenden Beispiele weiter veranschaulicht, die den Umfang der vorliegenden Erfindung nicht beschränken sollen.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von Progestinen der allgemeinen Formel (I)

a) Herstellung von (±)-, (+)- und (-)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethyl-propionylamino]-phthalid ((±)-, (+)- und (-)-1:

1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril:

[0098] 8,15 ml N,N'-Dimethylimidazolidon werden bei einer Temperatur von -70°C unter einer inerten Gasatmosphäre innerhalb von 10 min zu 78 ml einer 2 M Lithiumdiisopropylamid-Lösung (Tetrahydrofuran/Heptan/Ethylbenzol) hinzugefügt. Nach 15 min werden 10,6 g (2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-acetonitril hinzugefügt. Nach 10 min bei -20°C werden 20,3 ml 1,2-Dichlorethan hinzugefügt (Hinweis: Es ist ebenfalls möglich, (2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-acetonitril mit 1,2-Dibromethan und Cs₂CO₃ umzusetzen), und das Gemisch wird bei -20°C für 2 Stunden und für 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wird das Gemisch mithilfe von Eis abgekühlt und eine gesättigte Lösung von Ammoniumchlorid sowie Ethylacetat werden hinzugefügt. Die Ethylacetat-Phase wird dann zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über eine Kugelrohr-Apparatur destilliert. Ausbeute: 8,7 g 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril, Sdp. 140°C/0,04 hPa.

1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd:

[0099] 8,5 g 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril werden in 60 ml Toluol gelöst. Bei -70°C werden 56 ml 1 M Diisobutylaluminiumhydrid, gelöst in Toluol, innerhalb von 45 min hinzugefügt. Nach 4 Stunden bei -78°C werden 120 ml Ethylacetat tropfenweise hinzugefügt. Man lässt das Gemisch sich auf Umgebungstemperatur erwärmen, und es wird dreimal mit 2 N Schwefelsäure und einmal mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetat-Phase wird dann über Natriumsulfat getrocknet und auf Silicagel (Hexan/Ethylacetat: 5+1) chromatographisch aufgetrennt. Ausbeute: 4,5 g 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd.

3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure:

[0100] Zu einer Lösung von 5,0 g 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäureethylester in 40 ml Tetrahydrofuran werden 10 ml einer 2 M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Heptan/Toluol innerhalb von 20 min unter Eiskühlung hinzugefügt. Das Gemisch wird für 30 min bei 0°C gerührt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung von 4 g 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd in 30 ml Tetrahydrofuran tropfenweise bei 0°C zugegeben. Nach 20 Stunden bei Umgebungstemperatur wird 2 N Schwefelsäure zu dem Gemisch hinzugefügt, es wird dann mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das rohe Produkt wird in 50 ml Ethanol gelöst und mit 33 ml einer 2 M Natriumhydroxid-Lösung verseift. Ausbeute: 5,2 g der Säure, die zusammen mit 180 ml 2 N Schwefelsäure für mehrere Stunden unter heftigem Rühren unter Rückfluss erhitzt wird. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Waschen mit Wasser werden 4,6 g 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure als gelbes Öl erhalten.

5-{3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-phthalid:

[0101] Bei -10°C werden 0,84 ml Thionylchlorid zu 2,9 g 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopro-

pyl]-2-oxo-propionsäure in 15 ml Dimethylacetamid hinzugefügt. Das Gemisch wird für 30 min bei -10°C und für 1 Stunde bei 0°C gerührt und dann zu 1,95 g 5-Aminophthalid hinzugefügt (es kann umgekehrt auch 5-Aminophthalid zu dem Gemisch gegeben werden). Nach 16 Stunden bei Umgebungstemperatur werden 2 M Salzsäure und Ethylacetat hinzugefügt, die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, bis sie neutral ist, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie auf Silicagel (Hexan/Ethylacetat: 1+1) und Umkristallisation aus Diisopropylether werden 2,4 g 5-{3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-phthalid (Schmp. 168°C) erhalten.

(±)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethyl-propionylamino}-phthalid ((+)-1):

[0102] 2,7 g 5-{3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-phthalid werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst; 4,25 ml Trifluormethyltrimethylsilan und 972 g Cäsiumcarbonat werden unter Eiskühlung hinzugefügt. Nach Rühren des Gemisches für 18 Stunden bei Umgebungstemperatur werden 6,5 ml einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran unter Eiskühlung hinzugefügt, und das erhaltene Gemisch wird für eine Stunde gerührt. Nach vollständiger Zugabe von Wasser wird es mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie auf Silicagel (Hexan/Ethylacetat: 3+2) wird 760 mg Ausgangsmaterial als Fraktion 1 und 880 mg (±)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((±)-1) (Schmp. 158°C) als Fraktion 2 erhalten.

Trennung von Enantiomeren von Verbindung ((±)-1):

[0103] Das Gemisch von Enantiomeren von Verbindung ((±)-1) wird mittels Chromatographie über einen chiralen Träger (CHIRALPAK AD[®], von DAICEL bezogen) und Hexan/Ethanol: 97+3 als flüssige Phase aufgetrennt; 2,4 g Racematausbeute:

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((+)-1) als erste Fraktion: 867 mg; Schmp. $162-163^{\circ}\text{C}$, $\alpha_{\text{D}} = +114,5$ ($c = 0,5$ in Chloroform) und (-)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((-)-1) als zweite Fraktion: 860 mg; Schmp. $163-164^{\circ}\text{C}$, $\alpha_{\text{D}} = -113,7$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

b) Herstellung von (±)-, (-)- und

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((+)-, (+)-, (-)-2)

1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril:

[0104] Herstellung aus (2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-acetonitril analog zur Herstellung von 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril (vgl. Beispiel 1a)). Sdp. $120^{\circ}\text{C}/0,04$ hPa.

1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd:

[0105] Herstellung aus 1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril analog zur Herstellung von 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd (vgl. Beispiel 1a)).

3-[1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure:

[0106] Herstellung aus 1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd analog zur Herstellung von 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure (vgl. Beispiel 1a)). Schmp. 177°C (Zersetzung).

6-{3-[1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on:

[0107] Herstellung aus 3-[1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure analog zur Herstellung von 6-{3-[1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on (vgl. Beispiel 1c)). Schmp. $117-118^{\circ}\text{C}$.

(±)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((±)-2):

[0108] Analog zu Verbindung ((±)-1) im Beispiel 1a) wird (±)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((±)-2) aus 6-{3-[1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. Schmp. 200-201°C.

Trennung von Enantiomeren von Verbindung ((±)-2):

[0109] Die (+)- und (-)-Enantiomere werden wie im Beispiel 1a) beschrieben aufgetrennt. Die Trennung ergibt:

(-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((-)-2) als erste Fraktion; Schmp. 171-173°C, $\alpha_D = -115,2$ (c = 0,5 in Chloroform), und (+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((+)-2) als zweite Fraktion; Schmp. 168-173°C.

c) Herstellung von (±)-, (+) und (-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on und (-)-3:

6-{3-[1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on:

[0110] 1,8 ml Thionylchlorid werden bei -10°C zu 6,0 g 3-[1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure (wie in WO 98/54 159 beschrieben hergestellt) in 60 ml Dimethylacetamid hinzugefügt. Das Gemisch wird für 30 min bei -10°C und für 1 Stunde bei 0°C gerührt und dann zu 5 g 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on gemischt. Nach 16 Stunden bei Umgebungstemperatur werden die Phasen zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wird mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Hexan und Ethylacetat (10-20%) als flüssige Phase werden 6,78 g 6-{3-[1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxo-propionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten (Schmp. 136-139°C).

(±)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((±)-3):

[0111] 215 mg 6-{3-[1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on werden in 7,5 wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung werden 0,32 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Ether hinzugefügt. Nach 30 min bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Nach Chromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Hexan und Ethylacetat (0-20 %) als flüssige Phase werden 80 mg Ausgangsmaterial als Fraktion 1 und 95 mg 6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((±)-3), Schmp. 75-76°C) als Fraktion 2 erhalten.

Trennung von Enantiomeren von Verbindung ((±)-3):

[0112] Die (+)- und (-)-Enantiomere werden wie im Beispiel 1a) für Verbindung ((±)-1) beschrieben getrennt. Die Auftrennung ergab:

(-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((-)-3) als erste Fraktion; Schmp. 129-130°C, $\alpha_D = -54,8$ (c = 0,5 in Chloroform), und (+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((+)-3) als zweite Fraktion; Schmp. 132-135°C, $\alpha_D = +55,2$ (c = 0,5 in Chloroform).

d) Herstellung von (±)-, (+)- und (-)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((±)-, (+)- und (-)-4):

1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril:

[0113] Herstellung aus (2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-acetonitril analog zur Herstellung von 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril (vgl. Beispiel 1a)). Sdp. 120°C/0,04 hPa.

1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd:

[0114] Herstellung aus 1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbonitril analog zur Herstellung von 1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd (vgl. Beispiel 1a)).

3-[1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure:

[0115] Herstellung aus 1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropylcarbaldehyd analog zur Herstellung von 3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure (vgl. Beispiel 1a). Schmp. 177°C (Zersetzung).

5-{3-[1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-phthalid:

[0116] Herstellung aus 3-[1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure und 5-Aminophthalid analog zur Herstellung von 5-{3-[1-(2-Fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-phthalid (vgl. Beispiel 1a)). Schmp. 157-158°C.

(±)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid
((±)-4):

[0117] Analog zur Herstellung von Verbindung ((±)-1) im Beispiel 1a) wird (±)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((±)-4) aus 5-{3-[1-(2-Fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-phthalid erhalten. Schmp. 212-214°C.

Trennung von Enantiomeren von Verbindung ((±)-4):

[0118] Die (+)- und (-)-Enantiomere werden wie im Beispiel 1a) für Verbindung ((±)-1) beschrieben aufgetrennt. Die Trennung ergab:

(-)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((-)-4) als erste Fraktion; Schmp. 165-166°C, $\alpha_D = -115,5$ ($c = 0,5$ in Chloroform) und (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((+)-4) als zweite Fraktion; Schmp. 164-166°C.

Beispiel 2 (In-Vivo-Test auf die Progestogen-Aktivität – Ovulationshemmung):

[0119] Bevor mit der Behandlung begonnen wurde, wurden zwei Menstruationszyklen weiblicher Ratten (Gewicht: 190 bis 210 g) überwacht. Nur Tiere mit einem regelmäßigen 4-Tages-Zyklus werden für den anschließenden Test verwendet. Beginnend im Metoöstrus, wird die Testverbindung 4 Tage lang (Tag 1 bis 4) verabreicht und der Zyklus anschließend untersucht.

[0120] Zur subkutanen Anwendung werden die Testverbindungen in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+9 v/v) gelöst, und die tägliche Dosis wird in einem Volumen von 1 ml/kg Körpergewicht verabreicht.

[0121] Zur peroralen Anwendung werden die Testverbindungen in einer Trägerflüssigkeit (85 mg Myrj[®] in 100 ml 0,9% w/v NaCl-Lösung) suspendiert, und die tägliche Dosis wird in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht verabreicht.

Untersuchung:

[0122] Am Tag 4 nach der Anwendung der Testverbindung werden die Tiere mit einem Östrus oder Metoöstrus unter Etheranästhesie auf einer Seite ovariectomiert. Es werden Präparationen der Tuben hergestellt und mithilfe eines Mikroskops hinsichtlich Eiern untersucht. Am Tag 5 wurden alle Tiere (intakt und teilweise ovariectomiert) mit Kohlendioxid getötet, die Tuben werden konserviert und auf die gleiche Weise analysiert. Dann wird in Prozent ermittelt, in wie vielen Tieren die Ovulation gehemmt worden war.

[0123] Die nachstehenden Tabellen 1-a und 1-b zeigen deutlich, dass in adulten weiblichen Ratten Verbindung ((+)-1) die Ovulation durch Unterdrücken der LH-Sekretion effizient hemmt. Tabelle 1-a zeigt, dass der EC_{50} -Wert für ((+)-1) 45 µg/kg beträgt. Folglich muss von dieser Verbindung angenommen werden, dass sie eine starke progestationale Aktivität besitzt. Ein Vergleich mit dem Standard-Progestin R5020 (Promegeston) zeigte, dass Verbindung ((+)-1) in vivo eines der stärksten bisher identifizierten Progestine ist, das sie um einen

Faktor 1 bis 2 (genauso) wirksam(er) ist wie/als R5020 (vgl. Tabelle 1-b).

Tabelle 1-a

Dosis [g/kg] von ((+)-1)	% Hemmung	EC ₅₀ [g/kg]
0	0	
10	0	
30	14	
100	100	45

Tabelle 1-b

	R5020	((+)-1) (= Standard)	((+)-1) (Faktor im Vergleich zu R5020)
Ovulationshemmung (Ratte) [EC ₅₀]	0,06 mg/kg	0,04 mg/kg	1-2

Beispiel 3 (In-Vivo-Test auf Brust/Uterus-Sekretivität):

a) Bioassay auf Proliferations-/Differenzierungswirkungen im Ratten-Brustepithel

[0124] Die Aufgabe dieses Tests war es, die Wirkung von Progestinen auf die Entwicklung der Brustdrüse, insbesondere auf die Entwicklung terminaler Endknospen in der Brustdrüse mit Östrogen vorbereiteter Ratten zu untersuchen. Progestine induzieren zusammen mit anderen Hormonen (Prolactin, Östrogenen, Glucocorticoiden, Wachstumshormonen usw.) die Proliferation und Differenzierung des Brustdrüsenepithels. Insbesondere sind sie an der Morphogenese alveolarer und terminaler Endknospen, den Stellen der Milchproteinproduktion und -sekretion in das Ganglumen, beteiligt.

[0125] Um die Wirkungen der erfindungsgemäßen Test-Progestine, insbesondere von Verbindung ((+)-1), bei der Brustdrüsendifferenzierung und -proliferation zu bestimmen, werden unreife weibliche Ratten (Wistar Han, SPF) im Alter von 21 Tagen 4 bis 6 Tage vor Beginn der Behandlung ovariectomiert. Die Tiere werden für 6 Tage mit Standard-Östrogen (Östron (E1), 70 µg/kg) und dem Test-Progestin ((+)-1) (Anwendungsvolumen: 0,1 ml/50g Körpergewicht; Vehikel: Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v); subkutan) behandelt. Kontrollgruppen sind z.B.: Vehikel, Östron ohne Progestin, Östradiol zusammen mit einem bekannten Progestin, z.B. R5020 (Promegeston). Nach der 6-tägigen Behandlung werden die Tiere mit Kohlendioxid getötet.

[0126] Für die Ganzkörperfärbung werden die Tiere in der linken abdominalen inguinalen Brustregion, die zusammen mit der Haut vom Körper geschnitten wird, rasiert. Für die histologischen/immunhistochemischen Analysen wird die rechte abdominale inguinale Brustdrüse zusammen mit dem daran haftenden Bindegewebe vom Körper abgeschnitten und in 3,7% Formalin in PBS (Phosphatpuffer-Kochsalzlösung; ohne Ca²⁺/Mg²⁺) fixiert.

Ganzkörperfärbung:

[0127] Die Präparate werden über Nacht in Alkohol-Formalin gemäß dem Verfahren von Tellyesniczky (siehe nachstehend) fixiert. Dann werden das Brustdrüsen- und die daran haftende Subcutis von der Cutis abgestreift, und die Präparate werden erneut über Nacht fixiert. Die weiteren Schritte sind wie folgt: Ethanol 70%: 1,5 Stunden; Aceton: 3 × 1,5 Stunden; Aceton: über Nacht; Isopropanol: 1,5 Stunden; Ethanol 96%: 2 Stunden; Hämatoxylin-Eisen: 3 Stunden; VE-Wasser: zunächst Spülen der Präparate und dann 2 × 0,5 Stunden; Ethanol 70%: über Nacht; Ethanol 80%: 1,5 Stunden; Ethanol 96%: 1,5 Stunden; Isopropanol: 1,5 Stunden. Die Präparate werden dann in Petrischalen überführt und etwa 1 Stunde lang, d.h. bis sie nicht mehr aufschwimmen, in Toluol belassen. Dann werden die Präparate mit Zedernholzöl (Merck, Nr. 1.06965) behandelt. Die vorstehenden Inkubationszeiten sind Mindestzeiten und können verlängert werden. Insbesondere die Inkubation in Ethanol 70% nach der Fixierung kann auf mindestens 2,5 Wochen ausgedehnt werden.

Herstellung der für die Ganzkörperfärbung benötigten Lösungen:

- a) Alkohol-Formalin nach Tellyesniczky: Formaldehyd 37%: 81,8 ml, Ethanol 70%: 1636 ml, Eisessig (der kurz vor Gebrauch zugegeben werden muss): 81,8 ml (Gesamt: 1800 ml).
- b) Hämatoxylin-Mutterlösung: Hämatoxylin (Merck, Nr. 1.15938): 10 g, Ethanol 96%: 100 ml. Die Lösung muss vor Gebrauch 48 Stunden bei 37°C stehen. Sie kann für praktisch unbegrenzte Zeit an einem dunklen Ort aufbewahrt werden.
- c) Hämatoxylin-Eisen-Lösung zum Gebrauch: Hämatoxylin-Mutterlösung (filtriert): 15,2 ml, Ethanol 96%: 1374 ml, $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ (s. 4): 91,1 ml, 1 mol/l HCl: 220 ml (Gesamt: 1700 ml); Einstellen auf pH 1,25 mit 2 mol/l NaOH.
- d) $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ -Lösung: $\text{FeCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ (Merck, Nr. 1.03943): 1,07 g, VE-Wasser: 90,2 ml, HCl: 37%: 0,92 ml (Gesamt: 91,1 ml).

[0128] Bei 40-facher Vergrößerung werden die terminalen Endknospen nahe der Brustwarze in Richtung zum Schwanz gezählt. Der zu untersuchende Bereich sollte etwa 1,8 mm² betragen. Bei gut differenzierten Präparaten kann dieser Bereich verringert werden, wobei mindestens 250 Knospen gezählt werden sollten. Nach dem Zählen wird die Anzahl der Endknospen pro 1 mm² berechnet.

Untersuchung:

[0129] Die Anzahl terminaler und alveolarer Endknospen wird pro mm² +/- Standardabweichung (SD) gezählt. Die progestagene Wirkung eines Test-Progestins wird entweder als Schwellenwert für die Bildung terminaler und alveolarer Endknospen (vgl. [Fig. 3](#)) (d.h. die Konzentration, bei der eine signifikante progestagene Wirkung zum ersten Mal festgestellt wird) oder als gleich wirksame Dosis, die erforderlich ist, um die gleiche Differenzierung zu erzielen, wie mit 0,3 mg/kg der Referenzverbindung Promegeston (R5020) (vgl. [Fig. 1](#)), ermittelt. Hinsichtlich der in [Fig. 1](#) dargestellten Daten werden Unterschiede zwischen den verschiedenen Testgruppen mittels ANOVA (Dunn-Verfahren) getestet. In [Fig. 3](#) werden Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem T-Test gegenüber der Östron-Kontrollgruppe getestet. Sowohl in [Fig. 1](#) als auch in [Fig. 3](#) zeigen die Sternchen einen signifikanten Unterschied an.

MIB-5-Immunhistochemie (gemäß C. Gerlach et al., Lab. Innest. 1997, 77 (6), 697-698, mit Modifikationen):

[0130] Für eine detailliertere Untersuchung der Proliferation des Brustepithels werden Zellen mit dem Proliferationsmarker MIB-5 wie folgt gefärbt (vgl. [Fig. 2](#)): Brustdrüsen werden für 24 Std. in 4% Formaldehyd/PBS fixiert und in Paraffin eingebettet. 4-µm-Schnitte werden auf Objektträgern ausgebreitet, deparaffiniert, für 10 min in Citratpuffer pH 6,0 mit Mikrowellen behandelt und mit PBS gespült. Die Objektträger werden für 15 min mit 3% H₂O₂/Methanol, Blockingkit (Vektor, Nr. SP-2001) für 10 min und 1:2 in PBS verdünntem Rattenserum (Sigma, Nr. S-7648) für 30 min blockiert, um die unspezifische Färbung zu verringern und in PBS gespült. Die Objektträger werden für 1 Stunde mit dem monoklonalen Antikörper MIB-5 (Dianova, Nr. Dia-5055) (in PBS/0,2% BSA 1:200 verdünnt) inkubiert, der für das Ratten-Ki-67-Antigen spezifisch ist. Dann werden die Objektträger zweimal in PBS/0,2% TWEEN 20 gewaschen, mit in PBS/0,2% TWEEN 20 1:200 verdünnten biotinylierten Ratte-Anti-Maus-Sekundäntikörpern (Dianova, Nr. 425-066-100) für 1 Stunde inkubiert und, nach einer Inkubation mit Avidin-Biotin-Peroxidase-Komplexen (Vecstain-Elite-ABC-Kit Nr. PK-6100) für 1 Std., erneut zweimal in PBS/0,2% TWEEN 20 gewaschen. Die Färbung erfolgt mithilfe von Diaminobenzidin (Zymed Substrat-Kit). Alle Schritte werden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Untersuchung:

[0131] Um eine Testverbindung zu charakterisieren, werden die Prozent MIB-5-gefärbter Brustepithelzellen bestimmt. [Fig. 2](#) zeigt die Prozent MIB-5-positiver Epithelzellen +/- Standardabweichung (SD). Unterschiede zwischen den Gruppen werden mittels ANOVA (Bonferroni-T-Test) getestet. Die Sternchen in [Fig. 2](#) zeigen einen signifikanten Unterschied an (p < 0,05). Die Ergebnisse der Tests sind nachstehend in c) weiter erläutert.

b) Schwangerschaftserhaltungstest in der Ratte

[0132] In Ratten induziert Kastration eine Beendigung der Schwangerschaft. Progestine (kombiniert mit Östrogenen) können die Schwangerschaft in kastrierten Tieren aufrechterhalten. Der Grad der Schwangerschaftserhaltung in kastrierten Ratten ist jedoch nur in einem definierten Dosisbereich optimal. Daher induzieren sowohl höhere als auch niedrigere Dosen in der Regel eine schwächere Wirkung. Eine begleitende Behandlung mit definierte Dosen von Östron (E₁) steigert die schwangerschaftserhaltende Wirkung von Progestinen.

[0133] Schwangere Ratten (Wistar Han, SPF) mit 190 bis 220 g (5 bis 8 Tiere pro Dosis) werden am Tag 8 der Schwangerschaft, 2 Stunden nach der ersten Substanzverabreichung, ovariectomiert. Von Tag 8 bis Tag 14 werden die Ratten täglich mit Test-Progestin in Kombination mit einer Standarddosis E_1 behandelt. Einen Tag später werden die Tiere mit Kohlendioxid getötet. Für jedes Tier wird die Anzahl lebender und toter Föten anhand des Herzschlags der Embryonen bestimmt. Im Fall leerer Uteri wird die Anzahl der Implantationsstellen mithilfe von Färbung mit einer 10%igen Ammoniumsulfid-Lösung ermittelt.

Formulierung und Anwendung von Test-Progestinen und Östron:

[0134] S.c. (subkutane) Anwendung: Das Test-Progestin wird in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v) gelöst, und die tägliche Dosis wird in einem Volumen von 1 ml/kg Körpergewicht verabreicht.

[0135] P.o. (perorale) Anwendung: Das Test-Progestin wird in einer Trägerflüssigkeit (85 mg Myrj® in 100 ml 0,9%iger w/v NaCl-Lösung) suspendiert, und die tägliche Dosis wird in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht verabreicht.

[0136] I.p. (intraperitoneale) Anwendung: Das Test-Progestin wird in Propylenglycol gelöst und in Miniatur-Osmosepumpen (Typ 2001, 1,0 µl/Std., 7 Tage) überführt, die in die Abdominalhöhle der Ratte eingebracht werden.

[0137] Die Standarddosis von Östron beträgt 0,005 mg/kg Körpergewicht s.c. und wird in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1,4 v/v) gelöst.

Untersuchung:

[0138] Die Schwangerschaftserhaltung pro Tier [%], die Schwangerschaftserhaltung pro Dosis (Mittelwert von Einzelwerten) und die EC_{50} (Dosis, bei der die Schwangerschaft in 50% der Tiere aufrechterhalten wird; 100% entspricht den nicht ovariectomierten Kontrolltieren) werden bestimmt. Die Ergebnisse des Tests sind nachstehend in c) weiter erläutert.

c) Für (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((+)-1) erhaltene Ergebnisse und Erläuterung der Ergebnisse

[0139] Die folgenden Ergebnisse (Tabelle 2) wurden in dem vorstehend unter a) beschriebenen Bioassay auf Proliferations-/Differenzierungswirkungen im Ratten-Brustepithel (Ganzkörperfärbung) und in dem unter b) beschriebenen Schwangerschaftserhaltungstest für die am stärksten bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung, d.h. (+)-5-{2-Hydroxy-2-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((+)-1), im Vergleich zu dem Standard-Progestin R5020 (Promegeston) erhalten.

[0140] Tabelle 2 zeigt die Dosis an Test-Progestin (entweder R5020 oder ((+)-1)), die pro kg Körpergewicht (Ratte) zur Erzielung des EC_{50} -Wertes im Schwangerschaftserhaltungstest benötigt wurde, und die Dosis, die im Bioassay auf Proliferation/Differenzierung des Brustepithels (Ratte; Ganzkörperfärbung) benötigt wurde. "Gleich wirksame Dosis" bedeutet, dass die mittlere Spalte die Dosis von ((+)-1) zeigt, die benötigt wird, um die gleiche Wirkung wie z.B. mit 0,3 mg/kg R5020 zu erzielen. Die ganz rechte Spalte zeigt den Faktor, mit dem sich das Test-Progestin ((+)-1) von dem Standard-Progestin R5020 hinsichtlich seiner Aktivität in beiden Tests unterscheidet. Die verschiedenen für den Test auf die Differenzierung/Proliferation des Brustepithels eingetragenen Wertepaare stammen aus drei verschiedenen, unabhängig durchgeführten Tests. Der Median der Einzelwerte führt zu einem Faktor (vgl. die ganz linke Spalte) von ca. 1.

Tabelle 2:

	R5020 (= Standard)	((+)-1)	((+)-1) (Faktor im Vergleich zu R5020)
Schwangerschaftserhaltung (Ratte) [EC ₅₀]	0,1 mg/kg/T	0,012 mg/kg/T	8
Brustdrüse, Ganzkörperfärbung (Ratte) [gleich wirksame Dosis]	0,3 mg/kg/T	0,6 mg/kg/T	ca. 1
	0,3 mg/kg/T	0,9 mg/kg/T	
	0,1 mg/kg/T	0,03 mg/kg/T	
Brustdrüse, Ganzkörperfärbung (Ratte) [Schwellenwert]		0,1 mg/kg/T	

[0141] Das bevorzugte erfindungsgemäße Progestin, Verbindung ((+)-1), induziert eine dosisabhängige Zunahme terminaler und alveolarer Endknospen in einer gleichwertigen Dosis zu 0,3 mg/kg/T Promegeston von 0,6 mg/kg/T ([Fig. 1](#)).

[0142] Ferner beträgt der Schwellenwert für ((+)-1) für die Induktion terminaler und alveolarer Endknospen 100 µg/kg/T (siehe [Fig. 3](#)). Interessanterweise gibt es eine dosisabhängige Abnahme MIB-5-positiver Zellen mit zunehmenden Konzentrationen von ((+)-1) ([Fig. 2](#)). [Fig. 2](#) zeigt außerdem, dass 0,3 mg/kg/T Promegeston ~ 42% MIB-5-positiv Zellen zeigen, wohingegen 1 mg/kg/T ((+)-1) ~ 12% MIB-5-positiv Zellen zeigt.

[0143] Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass ((+)-1) etwa die gleiche Aktivität an der Brustdrüse wie die Referenzverbindung Promegeston aufweist. Am bemerkenswertesten ist, dass bei Dosen, bei denen die Schwangerschaft vollständig aufrechterhalten wird (vgl. Tabelle 2), keine Wirkungen auf die Bildung terminaler und alveolarer Endknospen beobachtet werden können ([Fig. 3](#), Tabelle 2). Somit zeigt ((+)-1) eine gewebe selektive Aktivität auf den Uterus gegenüber der Brustdrüse. Diese Dissoziation zugunsten der uterotropen Aktivität ist mindestens 6-fach. Ferner gibt es eine umgekehrte Korrelation der Dosis von ((+)-1) und der Induktion einer Proliferation der Brustdrüse.

[0144] Die vorstehenden Ergebnisse zeigen deutlich, dass die bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung, (+)-5-[2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino]-phthalid ((+)-1), sehr stark bei der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft ist, während ihre Proliferations-/Differenzierungswirkungen auf das Brustepithel verglichen mit dem Standard-Progestin R5020 extrem klein sind: Verglichen mit R5020 ist Verbindung ((+)-1) achtmal so stark hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, aber etwa gleich stark wie R5020 an der Brustdrüse. Diese Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass Verbindung ((+)-1) ein dahingehend selektiver Modulator erfindungsgemäßer PR-vermittelter Wirkungen ist, dass es PR-vermittelte Wirkungen (Aufrechterhaltung der Schwangerschaft) im Uterus, d.h. dem ersten erfindungsgemäßen ausgewählten Zielgewebe, im Verhältnis zu PR-vermittelten Wirkungen (Proliferation/Differenzierung der Brustdrüse) in der Brust, d.h. dem zweiten erfindungsgemäßen ausgewählten Zielgewebe verstärkt. Wie vorstehend erwähnt, werden insbesondere, wenn Verbindung ((+)-1) in einer Menge verabreicht wird, die zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft ausreichend ist, keine Wirkungen an der Brustdrüse beobachtet (siehe Tabelle 2 und [Fig. 3](#)). Daher ist diese Verbindung besonders geeignet für die Verwendung bei der Kontrazeption, HRT und der Behandlung gynäkologischer Störungen, wie vorstehend im Abschnitt "Detaillierte Beschreibung der Erfindung" ausgeführt. Das bevorzugte erfindungsgemäße Progestin, Verbindung ((+)-1), ist besonders für die Verwendung in östrogenfreien oralen Kontrazeptiven geeignet.

[0145] Die vorstehenden, für Verbindung ((+)-1) im Hinblick auf ihr dissoziiertes Uterus/Brust-Aktivitätsprofil erhaltenen Ergebnisse zeigen nicht nur, dass diese Verbindung sich sehr als erfindungsgemäßes gewebespezifisches Progestin für die im Abschnitt "Detaillierte Beschreibung der Erfindung" erwähnten Indikationen und Anwendungen eignet, sondern sie zeigen auch die Lebensfähigkeit des Konzepts, dass eine PR-Isoform-Spezifität von PR-Liganden mit der Gewebespezifität von PR-Liganden zusammenhängt, vgl. WO 02/054064. Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass gewebespezifische Progestine, insbesondere erfindungsgemäße Uterus/Brust-selektive Progestine, identifiziert werden können, indem Progestine identifiziert werden, die PR-Isoform-, d.h. PR-A-gegenüber PR-B-, selektiv sind. Die vorstehenden Ergebnisse zeigen speziell, dass Progestine mit Selektivität für PR-Isoform A im Verhältnis zur PR-Isoform B, wie nachstehend im Beispiel 5 demonstriert wird, selektiv PR-vermittelte Wirkungen im Uterus im Verhältnis zu PR-vermittelten Wirkungen in der Brust bei Dosen verstärken, die sich zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft eignen (vgl. vorstehende Tabelle

2). Es sollte jedoch selbstverständlich sein, dass eine PR-A- gegenüber PR-B-Selektivität (die für die erfindungsgemäßen Progesterone ermittelt wurde, wie im nachstehenden Beispiel 5 gezeigt) nicht ausschließlich zu einer Uterus/Brust-Selektivität (wie sie vorstehend für die erfindungsgemäßen Progesterone bestätigt wurde) führt, sondern dass jede andere Progesteron-Zielgewebe-Selektivität und jede andere selektive Modulation PR-vermittelter Wirkungen, die auf Progesteron-Isoform-vermittelten Wirkungen beruhen, beteiligt sein können.

Beispiel 4 (In-Vivo-Test auf orale progestationale Aktivität – Endometriumtransformation beim Kaninchen):

[0146] Der Test wird an juvenilen weiblichen Kaninchen (New Zealand White, 30 bis 35 Tage alt; bezogen von Schriever, Deutschland) durchgeführt. Von Tag 1 bis 4 werden alle Kaninchen mit 5,0 g/kg/Tag 17 α -Östradiol (s.c., 0,5 ml/kg/Tag) vorbereitet, um die Proliferation des Endometriums zu induzieren. Von Tag 7 bis 10 wird die Testverbindung oral (p.o., 0,5 ml/kg/Tag) in Dosen von 0,001, 0,01 und 0,1 mg/kg/Tag appliziert. Eine Gruppe, die nach der Östradiol-Vorbereitung nur Vehikel enthält, dient als negative Kontrolle. Eine zweite Gruppe, die nach der Östradiol-Vorbereitung nur Progesteron zur Induktion der Endometriumdifferenzierung erhält, wird als positive Kontrolle verwendet. Zur Untersuchung der progestagenen Aktivität von ((+)-1), der am stärksten bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindung, erhält eine Behandlungsgruppe nach der Östradiol-Vorbereitung nur Verbindung ((+)-1).

Untersuchung:

[0147] Am Tag 11 wird eine Autopsie durchgeführt. Als Parameter für die progestagene Aktivität wird der McPhail-Index (d.h. der Grad der Differenzierung) mithilfe von Lichtmikroskopie bestimmt (Bewertungen: 1 bis 4; 1 = keine Drüsendifferenzierung, 4 = maximale Differenzierung).

[0148] Wie nachstehend in Tabelle 3 gezeigt, ist die bevorzugte erfindungsgemäße Verbindung, Verbindung ((+)-1), im Endometriumtransformationstest im Kaninchen (Clauberg-Test) sehr stark. Eine identische Stärke wird für ((+)-1) nach subkutaner sowie oraler Anwendung ermittelt. Somit muss Verbindung ((+)-1) als hochaktiv betrachtet werden, wenn sie oral verabreicht wird.

Tabelle 3

Verabreichungsweise	((+)-1) [mg/kg]	McPhail-Index	Schwellenwert [mg/kg]
subkutan (s.c.)	0,001	1,0	0,001-0,01
	0,01	2,7	
	0,1	3,8	
oral (p.o.)	0,001	1,2	0,001-0,01
	0,01	2,5	
	0,1	3,0	

Beispiel 5 (In-Vitro-Test auf PR-A-/PR-B-Isoform-Spezifität):

[0149] Gemäß dem achten und neunten Aspekt der vorliegenden Erfindung eignen sich die Progesterone der allgemeinen Formel (I), jedoch einschließlich der Verbindung 5-[3-{1-(3-Trifluormethylphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-phthalid, die von dem ersten, zweiten, dritten, vierten und sechsten Aspekt der Erfindung ausgeschlossen wurde, zur selektiven Aktivierung der PR-A-Transkription im Verhältnis zur PR-B-Transkription, d.h. die erfindungsgemäßen Progesterone aktivieren vorzugsweise nicht die PR-B-Transkription, zumindest nicht in dem gleichen Maß wie die PR-A-Transkription. Folglich eignen sich diese Progesterone zur selektiven Aktivierung PR-A-vermittelter Wirkungen im Verhältnis zu PR-B-vermittelten Wirkungen, d.h. diese Verbindung beeinflussen vorzugsweise nicht PR-B-vermittelte Wirkungen. Im Folgenden ist ein In-vitro-Test zur Ermittlung, ob ein bestimmtes Progesterin für PR-A oder PR-B selektiv ist, beschrieben. Nachstehend wird ebenfalls gezeigt, dass diesem In-vitro-Test zufolge die erfindungsgemäßen Progesterone der allgemeinen Formel (I) selektive PR-A-Agonisten sind. Weitere Einzelheiten hinsichtlich der Leistungsfähigkeit dieses Assays, insbesondere hinsichtlich der Herstellung der PR-A- und PR-B-transfizierten Zellen, sind in WO 02/054064 zu finden, das hier durch Bezugnahme aufgenommen ist.

[0150] Das Verfahren für das Screening auf erfindungsgemäße PR-Isoform-spezifische Progesterone erfolgt mit

ersten und zweiten SK-N-MC-Zellen, die stabil mit einem Plasmid transfiziert sind, das den hPR-A (erste Zellen) oder den hPR-B (zweite Zellen) und sowie das LUC-Reportergen, verknüpft mit dem hormonresponsiven MTV-Promotor, exprimiert.

[0151] Die Zellen werden in Essentiellem Minimalmedium mit Earl-Salzen (S-MEM, ohne L-Glutamin; Gibco BRL, Nr. 21090-022), das mit 10 % fötalem Kälberserum (FCS), Penicillin 100 U/Streptomycin 100 µg/ml (Biochrom, Nr. A2213), L-Glutamin 4 mmol/l (Gibco BRL, Nr. 25030-024), Natriumpyruvat 1 mmol/l (Biochrom, Nr. L0473) und 1x nicht-essentiellen Aminosäuren (Biochrom, Nr. K0293) angereichert ist, bei einer Temperatur von 37°C und in einer Atmosphäre mit 5% Kohlendioxid kultiviert.

[0152] Für den Transkriptionsassay werden die Zellen auf Schalen mit 96 Vertiefungen (2×10^4 Zellen/Schale) überimpft und in einem Medium, wie vorstehend beschrieben, kultiviert, mit der Ausnahme, dass FCS durch 3% Kohle-destilliertes FCS ersetzt wird. 48 Stunden später werden die Zellen mit den vorverdünnten Testverbindungen in Kontakt gebracht. Zur Bestimmung der agonistischen Aktivität werden die Zellen in Gegenwart steigender Konzentrationen (10^{-6} bis 10^{-11} mol/l) der Test-Progestine kultiviert. Als positive Kontrolle für die Reporter-gen-Induktion werden die Zellen mit 10^{-6} bis 10^{-11} mol/l R5020 (Promegeston) behandelt. Als negative Kontrolle für die Reporter-gen-Induktion werden die Zellen in 1% Ethanol kultiviert.

[0153] Nach der Inkubation für 24 Stunden mit den Test-Progestinen wird das Medium entfernt, und die Zellen werden mit 20 µl Lysepuffer (Luciferase Assay System E 153A; Promega) und unter Schütteln der Platte für 10 min lysiert. Nach Zugabe von 30 µl Luciferase-Reagenz (Luciferase Assay System E 151A + 152A; Promega) innerhalb von 30 Sekunden pro Platte wird die Aktivität des Luciferase-Reporter-genprodukts in den Zelllysaten mithilfe eines Microlite-ML-3000-Mikrotiterplattenluminometers (Dynatech) im Zyklusmodus bestimmt.

[0154] Die Untersuchung der Reaktion liefert die Wirksamkeit [%], und eine Untersuchung der EC_{50} -Werte liefert die Stärke [nM]. Die Berechnung der agonistischen Aktivität wird wie folgt durchgeführt: Die LUC-Aktivität [%] für die gemessenen Datenpunkte wird wie folgt berechnet:

$$\text{relative LUC-Aktivität [\%]} = 100 \times \frac{\text{Reaktion auf } 10^{-6} \text{ bis } 10^{-11} \text{ mol/l Testverbindung} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

worin CI = 100% Stimulation (R5020, 10^{-7} mol/l) und CO = 0% Stimulation (Ethanol, 1%).

[0155] Somit wird die Wirksamkeit [%] berechnet gemäß:

$$\text{Wirksamkeit [\%]} = 100 \times \frac{\text{Reaktion auf } 10^{-7} \text{ mol/l Testverbindung} - \text{CO}}{\text{CI} - \text{CO}}$$

[0156] Die Stärke [nM], d.h. die EC_{50} , wird graphisch ermittelt.

[0157] Einige für verschiedene erfindungsgemäße Progestine erzielte Wirksamkeitsergebnisse sind nachstehend in Tabelle 2 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen deutlich die Selektivität der erfindungsgemäßen Progestine, insbesondere Verbindung von ((+)-1), für die PR-Isoform A. Somit sind diese Progestine in der Lage, selektiv die PR-A-Transkription im Verhältnis zur PR-B-Transkription zu aktivieren. Außerdem sind diese Progestine in der Lage, selektiv PR-A-vermittelte Wirkungen im Verhältnis zu PR-B-vermittelten Wirkungen zu verstärken. Während der Stand der Technik immer nach stärkeren Progestinen strebt, stellt die vorliegende Erfindung hoch-Progesteronrezeptor-Isoform-, insbesondere Progesteronrezeptor-A-Isoform-selektive Progestine bereit, die sich zur selektiven Ansteuerung bestimmter gewünschter Gewebe oder Organe, vorzugsweise zur selektiven Aktivierung PR-vermittelter Wirkungen im Uterusgewebe im Verhältnis zu PR-vermittelten Wirkungen in Brustgewebe, eignen.

Tabelle 4:

	PR-A-Agonismus-Wirk- samkeit [%]	PR-B-Agonismus-Wirk- samkeit [%]	Δ Agonismus-Wirksam- keiten (A – B)
(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid, ((+)-1)	88,7	25	64
(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((+)-2)	99,2	67,5	32
(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on ((+)-3)	94	71	23
(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid ((+)-4)	100	82	18

Beispiel 6 (Antiuterotrope Aktivität in der Ratte):

[0158] Verbindungen mit östrogenen Aktivität induzieren das Uteruswachstum, was zu einer Zunahme des Uterusgewichts führt. Sie induzieren auch eine charakteristische Veränderung im Aussehen des Endometriumpithels, die sich in einer Zunahme der Epithelhöhe äußert. PR-Modulatoren wirken der Östrogenaktivität entgegen, indem sie die Uterusgewichtszunahme und die Epithelzellproliferation hemmen. Diese Wirkung wird manchmal als "funktionelle antiöstrogene" Wirkung bezeichnet.

[0159] Um die antiuterotrope Aktivität des am stärksten bevorzugten erfindungsgemäßen Progestins, d.h. von Verbindung ((+)-1), zu testen, werden ovariectomisierte Ratten für 3 Tage mit 0,3 µg/kg/T Östradiol (E2) und zusätzlich mit steigenden Dosen von ((+)-1) (vgl. [Fig. 4](#)) behandelt. Jede in [Fig. 4](#) gezeigte Testgruppe besteht aus 10 Ratten, mit Ausnahme einer Gruppe (vgl. [Fig. 4](#), unteres Diagramm, 150 µg/kg ((+)-1)), mit "#" bezeichnet, die aus neun Ratten besteht.

Untersuchung:

[0160] Veränderungen im Uterusgewicht, in der luminalen Epithelhöhe und dem Status der Zellproliferation und Keratinisierung des Vaginalabstrichs dienen als Parameter für östrogenen Aktivität. In Kombination mit ((+)-1) sind Abnahmen der östrogenstimulierten Uterusgewichtszunahme und der luminalen Epithelhöhe Parameter für antiöstrogene Aktivität (vgl. [Fig. 4](#)).

[0161] Für die Referenzgruppe (Östradiol (E2)-behandelt) wurde eine Stimulation des Uterusgewichts und der luminalen Epithelhöhe im Vergleich zur Vehikelkontrolle wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{mittleres Gewicht (Referenzverbindung)}}{\text{mittleres Gewicht (Vehikelkontrolle)}} \times 100\% = \% \text{ Stimulation}$$

[0162] Im Antiöstrogenassay wurde eine Hemmung des Uterusgewichts oder der luminalen Epithelhöhe im

Vergleich zu der mit der Referenzverbindung (Östradiol) beobachteten Wirkung wie folgt berechnet:

$\frac{\text{mittleres Gewicht (Testverbindung)} - \text{mittleres Gewicht (Veh.kontrolle)}}{\text{mittleres Gewicht (Referenzverbindung)} - \text{mittleres Gewicht (Vehikelkontrolle)}} \times 100\% = \% \text{ Stimulation}$

$\frac{\text{mittleres Gewicht (Testverbindung)} - \text{mittleres Gewicht (Veh.kontrolle)}}{\text{mittleres Gewicht (Referenzverbindung)} - \text{mittleres Gewicht (Vehikelkontrolle)}}$

[0163] Für die statistische Analyse wurde das 95% Vertrauensintervall unter Verwendung einer Software berechnet, die vom Biostatistischen Department der Schering AG entwickelt wurde. Die Sternchen zeigen einen signifikanten Unterschied an ($p < 0,05$).

Diskussion:

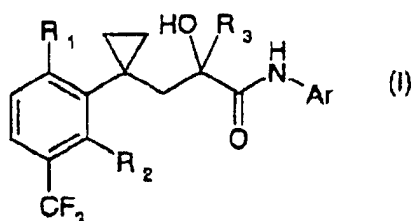
[0164] Wenn sie in Kombination mit Östradiol verabreicht wird, hat ((+)-1) eine starke funktionelle Antiöstrogen-Wirkung in Form einer dosisabhängigen Hemmung der Uterusgewichtszunahme und der Epithelzellhöhe, wie in Fig. 4 gezeigt. Eine Dosis von 5 $\mu\text{g/kg/T}$ ((+)-1) zeigt submaximale Wirkung. Eine maximale Wirkung wird mit einer Dosis von 15 $\mu\text{g/kg/T}$ beobachtet.

[0165] Schlussfolgern lässt sich sagen, dass ((+)-1) ein PR-Modulator mit starker funktioneller Antiöstrogen-Aktivität ist. Die antiuterotrope Aktivität von ((+)-1) tritt in dem gleichen Dosisbereich auf wie ihre schwangerschaftserhaltende Aktivität (EC_{50} -Wert 12 $\mu\text{g/kg/T}$). Diese Ergebnisse zeigen die hohe progestagene Stärke, die ((+)-1) im Uterus zeigt.

[0166] Der Schwellenwert des Progestins ((+)-1) für die Bildung terminaler und alveolarer Endknospen in der Brustdrüse ist sehr hoch (vgl. Fig. 3 und Tabelle 2), wohingegen die Wirkungen auf den Uterus bereits bei einer sehr niedrigen Konzentration von ((+)-1) beobachtet werden können (vgl. z.B. Beispiel 6 und Fig. 4), was die dissoziierte Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung in der Brust gegenüber dem Uterus zeigt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)

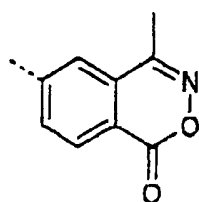


worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 - CH_3 oder - CF_3 ist und

Ar



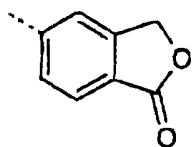
(a)

ist

oder

R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

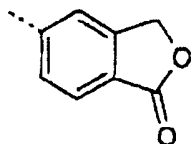
R_3 - CH_3 ist und Ar



(b)

ist

oder

 R_1 -H ist und R_2 -F ist, R_1 -F ist und R_2 -H ist, R_1 und
 R_2 -F sind, R_3 -CF₃ ist und Ar

(b)

ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, die Folgende ist:

5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid,

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid,

(-)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid,

6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

(-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

(-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid,

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid,

(-)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-3-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid,

6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

(-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

(-)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-methylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon.

3. Verbindung nach Anspruch 1 und 2, die Folgende ist:

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid,

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 3 umfasst.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, wobei die Verbindung Folgende ist:

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid
oder

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach den Ansprüchen 4 oder 5, wobei die Verbindung nach Anspruch 1 bis 3 in einer derartigen Menge vorliegt, dass die tägliche Dosis 0,01 bis 2 mg beträgt.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, die ferner 17 α -Ethinylöstradiol oder eine andere Östrogenkomponente umfasst.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei das 17 α -Ethinylöstradiol oder eine andere Östrogenkomponente in einer derartigen Menge vorliegt, dass die tägliche Dosis 0,01 bis 0,05 mg beträgt.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in der Therapie.

10. Verbindung nach Anspruch 3, die Folgende ist:

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid
oder

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon zur Verwendung in der Therapie.

11. Verbindung nach den Ansprüchen 9 oder 10 zur Verwendung bei der Fruchtbarkeitskontrolle, der Hormonersatztherapie oder der Behandlung gynäkologischer Störungen.

12. Verbindung nach den Ansprüchen 9 oder 10 zur Verwendung bei der Behandlung von prämenstruellem Syndrom, Dysmenorrhoe, Endometriose, Myom oder dysfunktionaler Uterusblutung.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 8 zur Verwendung in der Therapie.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid
oder

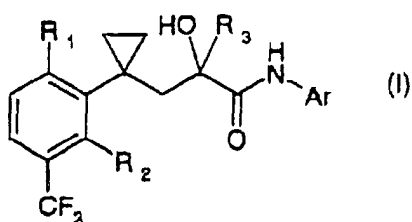
(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on oder

ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon zur Verwendung in der Therapie.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach den Ansprüchen 13 oder 14 zur Verwendung bei der Fruchtbarkeitskontrolle, der Hormonersatztherapie oder der Behandlung gynäkologischer Störungen.

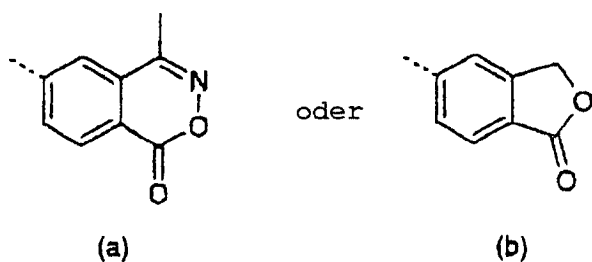
16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach den Ansprüchen 13 oder 14 zur Verwendung bei der Behandlung von prämenstruellem Syndrom, Dysmenorrhoe, Endometriose, Myom oder dysfunktionaler Uterusblutung.

17. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin

R₁ und R₂ unabhängig voneinander -H oder -F sind,
 R₃ -CH₃ oder -CF₃ ist und
 Ar



ist

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon zur Herstellung eines Medikamentes zur selektiven Modulation Progesteronrezeptor-vermittelter Wirkungen in einem ersten ausgewählten Gewebe im Verhältnis zu einem zweiten ausgewählten Gewebe.

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei das erste ausgewählte Gewebe Uterusgewebe ist und das zweite ausgewählte Gewebe Brustgewebe ist.

19. Verwendung nach den Ansprüchen 17 oder 18 zur selektiven Verstärkung Progesteron-vermittelter Wirkungen in Uterusgewebe im Verhältnis zu Progesteron-vermittelten Wirkungen in Brustgewebe.

20. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei das Medikament zur Verwendung bei der Fruchtbarkeitskontrolle, der Hormonersatztherapie oder der Behandlung gynäkologischer Störungen bestimmt ist.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, wobei das Medikament zur Verwendung bei der Behandlung von prämenstruellem Syndrom, Dysmenorrhoe, Endometriose, Myom oder dysfunktionaler Uterusblutung bestimmt ist.

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 21 zur selektiven Verstärkung antiproliferativer Wirkungen im Uterus im Verhältnis zur Proliferation und Differenzierung von Brustgewebe.

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 22, wobei die Verbindung Folgende ist:
 (+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid
 oder
 (+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon.

24. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 23, wobei das Medikament oral verabreicht werden soll.

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 24, wobei die Verbindung nach Anspruch 1 in einer derartigen Menge vorliegt, dass die tägliche Dosis 0,01 bis 2 mg beträgt.

26. Verwendung nach einem der Ansprüche 17 bis 25, wobei das Medikament ferner 17 α -Ethinylöstradiol oder eine andere Östrogenkomponente umfasst.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei das 17 α -Ethinylöstradiol oder eine andere Östrogenkomponente in einer derartigen Menge vorliegt, dass die tägliche Dosis 0,01 bis 0,05 mg beträgt.

28. Verwendung nach den Ansprüchen 26 oder 27, wobei die täglichen Dosen der Verbindung nach Anspruch 1 und des 17 α -Ethinylöstradiols oder einer anderen Östrogenkomponente, die verabreicht werden sollen, unabhängig voneinander über den weiblichen Menstruationszyklus variieren.

29. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 8 als Kontrazeptivum.

30. Verwendung nach Anspruch 29, wobei die Verbindung Folgende ist:

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid
 oder
 (+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,
 3-benzoxazin-1-on
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon.

31. Verwendung nach den Ansprüchen 29 oder 30, wobei das Kontrazeptivum oral verabreicht werden soll.

32. Verwendung nach einem der Ansprüche 29 bis 31, wobei das Kontrazeptivum ein östrogenfreies orales Kontrazeptivum ist.

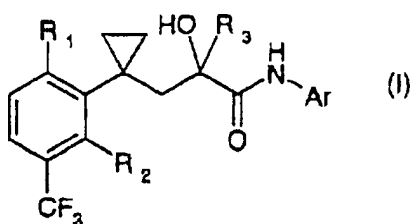
33. Verwendung nach einem der Ansprüche 29 bis 32, wobei die Verbindung nach Anspruch 1 in einer derartigen Menge verabreicht werden soll, dass die tägliche Dosis 0,01 bis 2 mg beträgt.

34. Verwendung nach einem der Ansprüche 29 bis 31 und 33, wobei die Verbindung nach Anspruch 1 von 17 α -Ethinylöstradiol oder einer anderen Östrogenkomponente begleitet wird.

35. Verwendung nach Anspruch 34, wobei das 17 α -Ethinylöstradiol oder eine andere Östrogenkomponente in einer derartigen Menge verabreicht werden soll, dass die tägliche Dosis 0,01 bis 0,05 mg beträgt.

36. Verwendung nach einem der Ansprüche 29 bis 31 und 33 bis 35, wobei die täglichen Dosen der Verbindung nach Anspruch 1 und des 17 α -Ethinylöstradiols oder einer anderen Östrogenkomponente, die verabreicht werden sollen, unabhängig voneinander über den weiblichen Menstruationszyklus variieren.

37. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

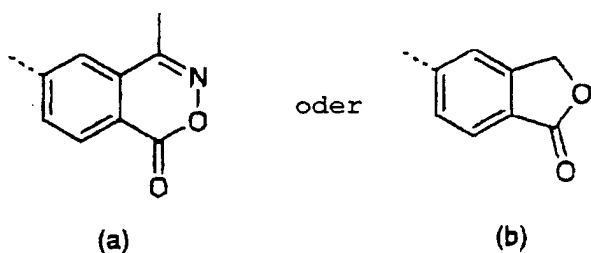


worin

R₁ und R₂ unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R₃ -CH₃ oder -CF₃ ist und

Ar



ist

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon zur Herstellung eines Medikamentes zur selektiven Aktivierung der Progesteronrezeptor-Isoform-A-Transkription im Verhältnis zu der Progesteronrezeptor-Isoform-B-Transkription.

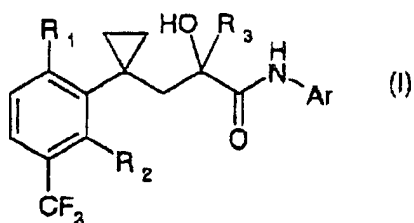
38. Verwendung nach Anspruch 37, wobei die Verbindung Folgende ist:

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid
 oder

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,
 3-benzoxazin-1-on

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon.

39. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I)

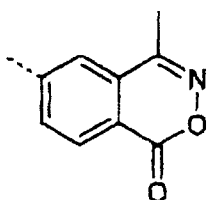


worin

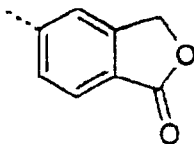
R_1 und R_2 unabhängig voneinander -H oder -F sind,

R_3 -CH₃ oder -CF₃ ist und

Ar



oder



ist

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon zur Herstellung eines Medikamentes zur selektiven Verstärkung der von der Progesteronrezeptor-Isoform-A vermittelten Wirkungen im Verhältnis zu den von der Progesteronrezeptor-Isoform-B vermittelten Wirkungen.

40. Verwendung nach Anspruch 39, wobei die Verbindung Folgende ist:

(+)-5-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-phthalid
oder

(+)-6-{2-Hydroxy-3-[1-(2-fluor-5-trifluormethylphenyl)-cyclopropyl]-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat oder Analogon davon.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1

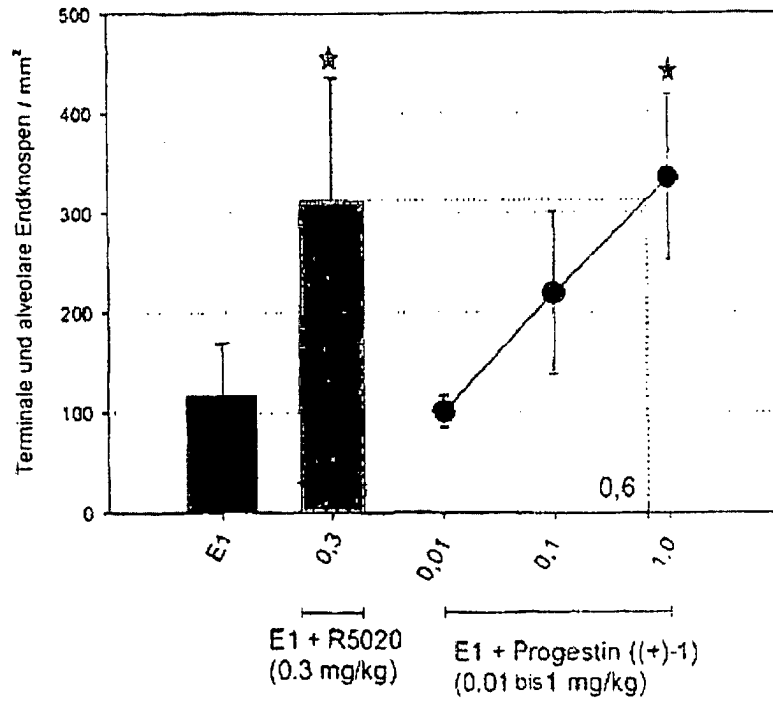


FIG. 2

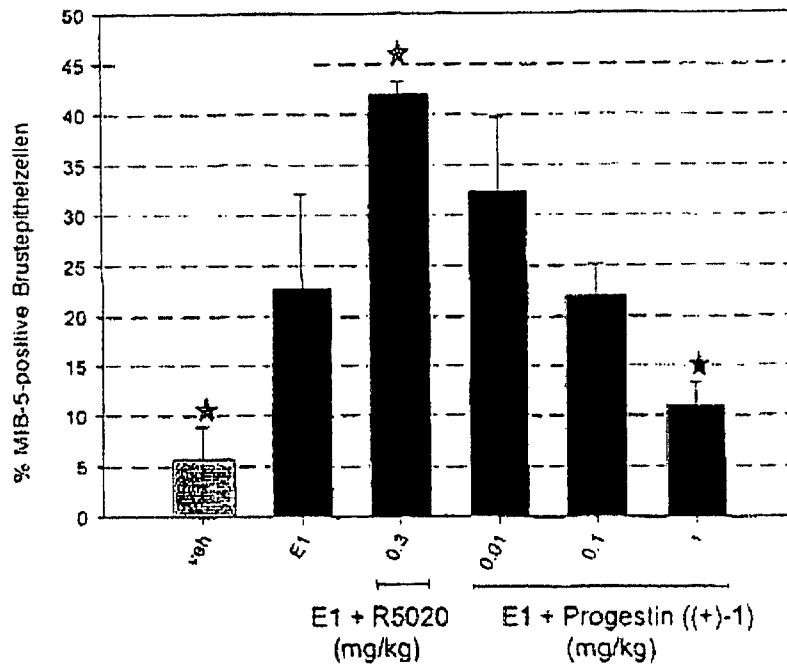


FIG. 3

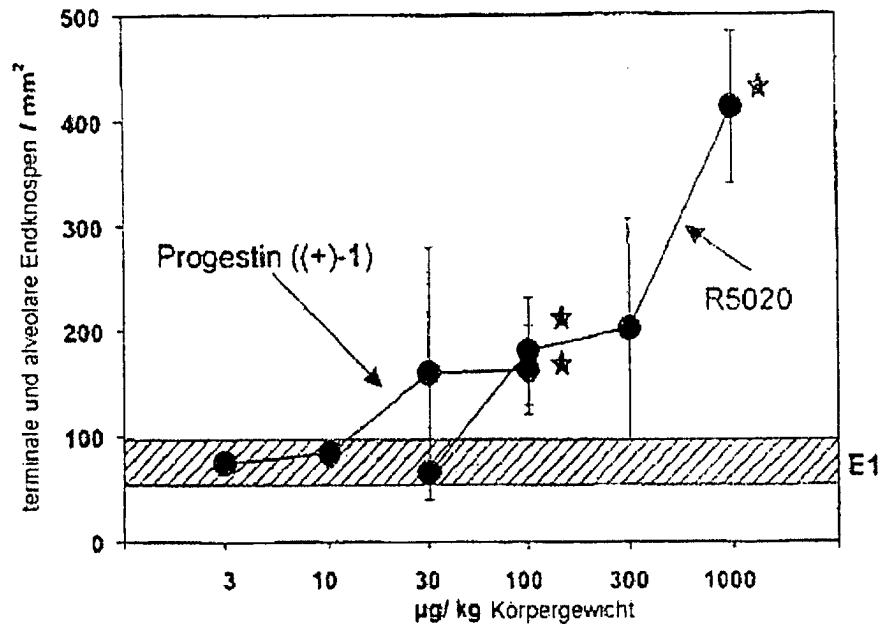


FIG. 4

