

8.7



PCT

Superintendencia de Industria y Comercio
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-2339

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ESTRATRIENOS 8-BETA-SUSTITUIDOS COMO ESTRÓGENOS DE
ACCIÓN SELECTIVA

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 12 de Enero de 2010

P2009/000223

Cur,
12-02-2010
NOEXU

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002339-00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:21:22 Dep: 2020 DIR NULVASCR
Lra: 11 PATENTILYB Lve: 378 FASL NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 103

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000223

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.



**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESSELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER. PÁGINA ADJUNTA

Dirección: VER. PÁGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER. PÁGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/059115

Fecha Julio 11, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/007454

Fecha Enero 15, 2009



Título (54) ESTRATRIENOS 8-BETA-SUSTITUIDOS COMO ESTRÓGENOS
DE ACCIÓN SEECTIVA

Clasificación Internacional (51) C07J 1/00, A61K 31/565, A61P 5/30

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Julio 12, 2007

(31) Número de Solicitud

07075600.2



Comprobante de pago No. 10-1.930

Fecha Enero 7 de 2010

10

ANEXOS

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuera el caso. Adjunto copia simple. Ver Expediente No. 67 096.598.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

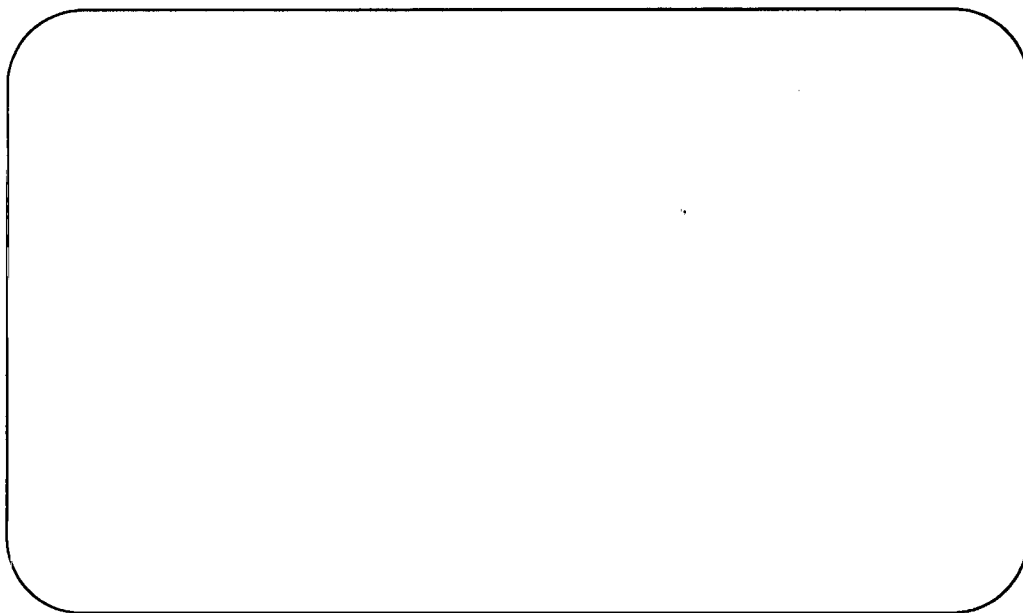


De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN PAISEECI

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES**PCT/EP2008/059115**

- 1. Olaf PETERS,**
Langenhainer Strasse 8,
99891 Tabarz
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 2. Nico BRAEUER, ✓**
Reuterallee 7a,
14612 Falkensee,
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 3. Ina THIEME,**
Siedlung 12,
07616 Graitschen b. Bürgel,
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 4 Katja PRELLE, ✓**
Laurinsteig 31,
13465 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 5. Hans-Peter MUHN, ✓**
Markgrafenstr. 61,
13465 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 6. Karl-Heinrich FRITZEMEIER, ✓**
Rabenstr. 5a
13505 Berlín,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1.930
FECHA : ENERO 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-002339-00000-0000
Fecha: 2010-01-12 16:21:22 Dep: 2020 DIR NUI VASOR
Fol: 11 PATENTILLI Lve: 379 PASLNACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 103

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	131167820	07/01/2010	5.130.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554.000.00
TOTAL :			\$ 554.000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/007454 A2

(51) International Patent Classification:

C07J 1/00 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)Hans-Peter [DE/DE]; Markgrafenstr. 61, 13465 Berlin
(DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Raben-
str. 5a, 13505 Berlin (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/059115

(22) International Filing Date: 11 July 2008 (11.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07075600.2 12 July 2007 (12.07.2007) EP

(S1) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LA, LC, LI,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.(S4) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): AFIPO (BW, GH,
GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SE, TE, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HE, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TP), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER
SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllersstr. 172, 13353 Berlin (DE).

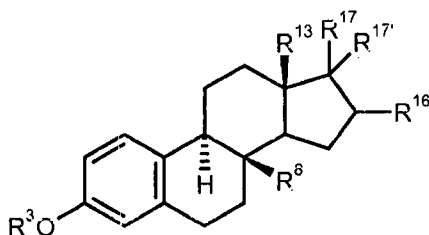
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PETERS, Olaf
[DE/DE] Langenhainer Strasse 3, 99891 Tabarz (DE).
BRAEUER, Nico [DE/DE]; Reuterallee 7a, 14612
Falkensee (DE). THIEME, Ina [DE/DE]; Siedlung 12,
07616 Gränschen b. Bürgel (DE). PRELLE, Katja
[DE/DE]; Laurinssig 31, 13465 Berlin (DE). MUHN,

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(54) Title: 3-BETA-SUBSTITUTED ESTRADIENES AS SELECTIVELY ACTIVE ESTROGENS



(I)

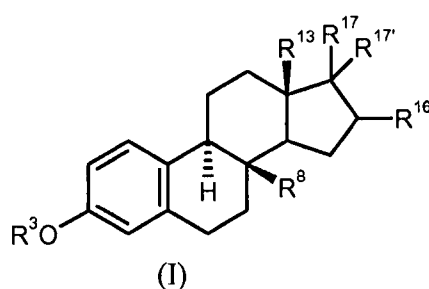
(57) Abstract: The invention refers to
2 β -substituted astra-1,3,5(10)-triene derivatives
of general formula (I), their use as pharmaceutical
active ingredients, which have in vitro a higher
affinity to estrogen receptor preparations from rat
prostates than to estrogen receptor preparations
from rat uteri and in vivo a preferential action
in the ovary in comparison to the uterus,
their production, their therapeutic use and
pharmaceutical dispensing forms that contain the
new compounds.

WO 2009/007454 A2

8-Beta-Substituted Estratrienes as Selectively Active Estrogens

Field of the Invention

This invention relates to new 8 β -substituted estra-1,3,5(10)-triene derivatives of general formula



in which radicals R^3 , R^8 , R^{13} , R^{16} as well as R^{17} and $R^{17'}$, independently of one another, have the following meaning:

R^3 means a hydrogen atom or a group R^{18} , in which

R^{18} means a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated C_1 - C_6 -alkyl radical, a trifluoromethyl group, an aryl, heteroaryl or aralkyl radical optionally substituted with at least one radical independently chosen from a methyl, ethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, trifluoromethylthio, methoxy, ethoxy, nitro, cyano, halo-, hydroxy, amino, mono(C_1 - C_8 -alkyl) or di(C_1 - C_8 -alkyl)amino whereby both alkyl groups are identical or different, di(aralkyl)amino whereby both aralkyl groups are identical or different, carboxyl, carboxyalkoxy, C_1 - C_{20} -acyl or C_1 - C_{20} -acyloxy as substituents; an acyl radical $-C(=O)R^{19}$, in which R^{19} is a straight-chain or branched-chain of a C_1 - C_{10} -alkyl radical that is saturated or unsaturated in up to three places and is

partially or completely halogenated, or

R^{18} means a group $R^{20}SO_2$, in which

R^{20} is an $R^{21}R^{22}N$ group, whereby R^{21} and R^{22} , independently of one another,

mean a hydrogen atom, a C_1 - C_5 -alkyl radical, a group $-C(=O)R^{23}$, in

which R^{23} means a unsubstituted or substituted, straight-chain or

branched-chain C_1 - C_{10} -alkyl radical with that is saturated or unsaturated

in up to three places and is partially or completely halogenated, a

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group, a

C_4 - C_{15} -cycloalkylalkyl radical with 3 to 7 carbon atoms in the cycloalkyl

portion and with an alkyl portion of up to 8 carbon atoms or an aryl,

heteroaryl or aralkyl radical, optionally substituted, with at least

one radical independently chosen from a methyl, ethyl, trifluoromethyl,

pentafluoroethyl, trifluoromethylthio, methoxy, ethoxy, nitro, cyano, halo-,

hydroxy, amino, mono(C_1 - C_8 -alkyl) or di(C_1 - C_8 -alkyl) amino, whereby

both alkyl groups are identical or different, di(aralkyl)amino, whereby

both aralkyl groups are identical or different, carboxyl, carboxyalkoxy,

C_1 - C_{20} -acyl or C_1 - C_{20} -acyloxy as substituents; or,

together with the N atom, a polymethylenimino radical with 4 to 6 carbon atoms or a morpholino radical,

R^8 is a straight-chain or branched-chain alkenyl or alkynyl radical with 2 to 6 carbon atoms, which optionally can be partially or completely fluorinated,

R^{13} is a methyl group or an ethyl group,

R^{16} is a fluorine atom,

R^{17} and $R^{17'}$, in each case independently of one another, are a hydrogen atom and a hydroxy group; or

a hydrogen atom and a group $F^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ or $OC(O)R^{23}$ with R^{18} , R^{20} and R^{23} in each case in the meaning that is indicated under R^3 .

This invention further relates to the use of the new 8β -substituted estradiol-1,3,5(10)-triene as pharmaceutical active ingredients, which have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations from rat prostates than to estrogen receptor preparations from rat uteri and in vivo a preferential action in the ovary in comparison to the uterus, their production, their therapeutic use and pharmaceutical dispensing forms that contain the new compounds.

The 8β -substituted estradiol-1,3,5(10)-triene derivatives of the present invention are new, steroidal, estrogen receptor subtype α -selective estradiol with improved potency and metabolic stability.

Background of the Invention

The efficiency of estrogens in the treatment of hormone-deficiency-induced symptoms such as hot flashes, atrophy of estrogen target organs and incontinence, as well as the successful use of estrogen therapies for prevention of bone mass loss in peri- and postmenopausal women, is well documented and generally accepted (Grady et al. 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). It is also well documented that estrogen replacement therapy in postmenopausal women or in women with ovarian dysfunction that is caused in some other way reduces the risk of cardiovascular diseases compared to women who are not treated with estrogen (Grady et al., loc. cit.).

In conventional estrogen or hormone replacement therapy (= HRT), natural estrogens, such as estradiol, and conjugated estrogens that consist of equine urine are used either by

themselves or in combination with a gestagen. Instead of the natural estrogens, derivatives that are obtained by esterification, such as, e.g., 17 β -estradiol-valerate, can also be used.

Because of the stimulating action of the estrogens that are used on the endometrium, which results in an increase of the risk of endometrial carcinoma (Harlap, S. 1992, *Am J Obstet Gynecol* 166: 1986-1992), estrogen/gestagen combination preparations are preferably used in hormone replacement therapy. The gestagenic component in the estrogen/gestagen combination avoids hypertrophy of the endometrium, but the occurrence of undesirable intracyclic menstrual bleeding is also linked to the gestagen-containing combination.

Selective estrogens represent a more recent alternative to the estrogen/gestagen combination preparations. Up until now, selective estrogens have been defined as those compounds that have an estrogen-like effect on the brain, bones and vascular system, owing to their antiuterotropic (i.e., antiestrogenic) partial action, but they do not have a proliferative effect on the endometrium.

A class of substances that partially meet the desired profile of a selective estrogen is the so-called "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant 1995, *DNAP* 8 (9): 531-539). In this case, these are partial agonists of estrogen receptor subtype "ER α ." This substance type is ineffective, however, with respect to the therapy of acute postmenopausal symptoms, such as, e.g., hot flashes. As an example of a SERM, the raloxifene that was recently introduced for the indication of osteoporosis can be mentioned.

For the treatment of fertility disorders of women, frequently caused by ovarian dysfunction that is caused by surgery, medication, etc., new possible therapies are also opened up by the use of new selective estrogens. The in-vitro fertility treatment is a process that has been established for more than 20 years. Numerous methods for treating ovarian-induced infertility with exogenic gonadotropins are known. By administration of gonadotropins such as FSH (FSH = follicle-stimulating hormone), a stimulation of the ovaries, which is to make possible a healthy follicular maturation, is to be produced.

The follicle is the functional unit of the ovary and has two purposes: it accommodates

the oocytes and provides for the latter the possibility for growth and for maturation.

Folliculogenesis comprises the development of an ovarian follicle from a primordial stage to a continuously increasing antral follicle, which represents the last stage before ovulation. Only an optimally developed antral follicle can release a mature oocyte by ovulation.

Patients with ovarian-induced infertility (PCOS = syndrome of polycystic ovaries) suffer from a disrupted follicular maturation, which is associated both with hormonal and ovulatory disruptions and with inadequately matured oocytes. The number of primary and secondary follicles is approximately twice as high here as in the normal ovary (Hughesden et al., *Obstet. Gynecol. Survey* **37**, 1982, pp. 59-77).

There are indications that the early development stages of folliculogenesis (which relates to the development of primordial follicles to antral follicles) are gonadotropin-independent. It is not clearly explained how great the influence of known paracrine and autocrine factors is on early folliculogenesis (Elvin et al., *Mol. Cell Endocrinol.* **13**, 1999, pp. 1035-1048; McNatty et al., *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **54**, 1999, pp. 3-16).

Gonadotropins such as FSH are mainly involved in the last development stages of folliculogenesis in follicular maturation, i.e., in the development of the early antral follicle to a mature follicle that can undergo ovulation.

The in-vivo and in-vitro infertility is preferably treated with gonadotropins (FSH and antiestrogens) (White et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**, 1996, pp. 3821-3824). In in-vitro fertilization treatment, oocytes are removed from preovulatory antral follicles to be able to mature in vitro into an oocyte that can be fertilized. After fertilization and early embryonic development, one to three embryos are implanted in the uterus of the woman.

In many respects, the treatment with exogenic gonadotropins is accompanied by numerous risks and side effects. The greatest risk consists in an overstimulation of the ovaries, which in severe cases can represent a serious danger to life (OHSS = Ovarian Hyperstimulation Syndrome). Other side effects are the high costs of the in-vitro fertility treatment that must be paid by the couples. Negative side effects such as weight gain, bloatedness, nausea, vomiting

and an as yet unknown long-term risk of developing cancer are attributed to the gonadotropin treatment.

One method to avoid the above-mentioned drawbacks and risks is to ensure the maturation and stimulation in vivo of follicular growth in the case of ovarian-induced infertility with a suitable active ingredient before treatment with exogenic gonadotropins begins.

Estrogen Receptor Beta (ER β)

Several years ago, estrogen receptor β (ER β) was discovered as a second subtype of the estrogen receptor (Kuiper et al. (1996), *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) *Febs Letters* 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), *Molecular Endocrinology* 11: 353-365). The expression pattern of ER β differs from that of the ER α (Kuiper et al. (1996), *Endocrinology* 138: 863-870). ER β thus predominates over ER α in the rat prostate, while ER α predominates over ER β in the rat uterus. The highest concentrations of ER β and mRNA were found in the ovaries (Couse et al. *Endocrinology* 138, 1997, pp. 4612-4613).

Other organ systems with comparatively higher ER β -expression comprise the bones (Onoe, Y. et al., 1997, *Endocrinology* 138: 4509-4512), the vascular system (Register, T. C., Adams, M. R. 1998, *J. Steroid Molec Biol* 64: 137-191), the urogenital tract (Kuiper, G. J. M. et al. 1997, *Endocrinology* 138: 863-870), the gastrointestinal tract (Campbell-Thompson 1997, *BBRC* 240: 478-483), as well as the testis (Mosselmann, S. et al. 1996 *FEBS Lett.* 392, 49-53) including the spermatides (Shugrue et al. 1993, *Steroids* 63: 493-504). The tissue distribution suggests that estrogens regulation of organ functions via ER β is highly relevant. The fact that ER β is functional in this respect also follows by studies in ER α - (ERKO) or ER β -(β ERKO)-knockout mice: ovariectomy produces bone mass loss in ERKO-mice, which can be eliminated by estrogen substitution (Kimbro et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting, New Orleans). Estradiol in the blood vessels of female EPKO mice also inhibits vascular media and smooth muscle cell proliferation (Iafrati, M. D. et al. 1997, *Nature Medicine* 3: 545-548). These protective actions of estradiol are carried out in the EPKO mouse presumably via ER β .

The fact that ER α and ER β have a functionally different action was confirmed after successful production of ERKO and β ERKO mice. ER α consequently plays an important role in the adult uterus, in mammary gland tissue, in the negative regulation of the gonadotropin activity, while ER β is mainly bonded in the processes of ovarian physiology, especially that of folliculogenesis and ovulation (Couse et al., *Endocrine Reviews* **20**, 1999, pp. 358-417).

Observations of β ERKO mice provide an indication on a function of ER β in the prostate and bladder: in the case of older male mice, symptoms of prostate and bladder hyperplasia occur (Krege, J. H. et al. 1998, *Proc Natl Acad Sci* 95: 15677-15682). In addition, female ERKO mice (Lubahn, D. B. et al. 1993, *Proc Natl Acad Sci* 90: 11162-11166) and male ERKO mice (Hess, R. A. et al. 1997, *Nature* 390: 509-512) as well as female β ERKO mice (Krege, J. H., 1998, *Proc Natl Acad Sci* 95: 15677-15682) have fertility disorders. Consequently, the important function of estrogens with respect to maintaining testis and ovary functions as well as fertility is confirmed.

It is possible to achieve a selective estrogenic action on specific target organs by subtype-specific ligands based on the different tissue or organ distribution of the two subtypes of the ERs. Substances with a preference for ER β compared to ER α in the in-vitro receptor binding test were described by Kuiper et al. (Kuiper et al. (1996), *Endocrinology* 138: 863-870). A selective action of subtype-specific ligands of the estrogen receptor on estrogen-sensitive parameters in vivo was not previously shown.

The patent application WO 01/77139 A1 describes 8 β -substituted estratrienes wherein R⁸ means a straight-chain or branched-chain, optionally partially or completely halogenated alkyl or alkenyl radical with up to 5 carbon atoms, an ethinyl- or prop-1-ynyl radical, as pharmaceutical active ingredients that have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of rat prostates than to estrogen receptor preparations of rat uteri, their production, their therapeutic use and pharmaceutical dispensing forms that contain the said compounds. The compound 3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-one (Example 6) is also described in WO01/77139.

Compounds with potent estrogen activity and a higher affinity to estrogen receptor preparations of rat prostates than to estrogen receptor preparations of rat uteri for the production of medicaments are highly needed in the present technical field.

Object of the Invention

The object of this invention is therefore to prepare compounds that have in vitro a high dissociation with respect to the binding to estrogen receptor preparations from rat prostates and rat uteri. The compounds are to show in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations from rat prostates than to estrogen receptor preparations from rat uteri.

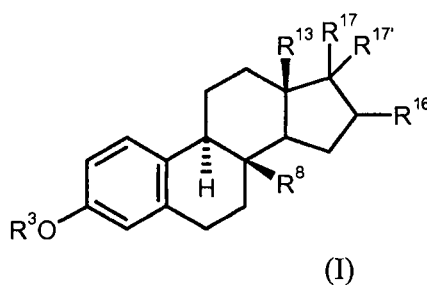
The compounds according to the present invention have a high potent estrogen activity and efficacy, namely

a higher binding affinity to rat prostate estrogen receptor and a better dissociation regarding binding to rat prostate versus rat uterus estrogen receptor with respect to the known compounds.

The compounds according to the invention are to produce enhanced fertility in the ovary while at the same time affecting the uterus very little in cases of ovarian-associated infertility.

The advantageous profile of the compounds according to the invention was achieved by the specific combination of the substituents R^8 , R^{13} , R^{16} , R^{17} and $R^{17'}$.

According to the invention, the object above is achieved by the provision of 8β -substituted estra-1,3,5(10)-triene derivatives of general formula I



in which radicals R^3 , R^8 , R^{13} , R^{16} as well as R^{17} and $R^{17'}$, independently of one another,

have the following meaning:

R^3 means a hydrogen atom or a group R^{18} , in which

R^{18} means a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated C_1 - C_6 -alkyl radical, a trifluoromethyl group, an aryl, heteroaryl or aralkyl radical optionally substituted with at least one radical independently chosen from a methyl, ethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, trifluoromethylthio, methoxy, ethoxy, nitro, cyano, halo-, hydroxy, amino, mono(C_1 - C_6 -alkyl) or di(C_1 - C_6 -alkyl)amino whereby both alkyl groups are identical or different, di(aralkyl)amino whereby both aralkyl groups are identical or different, carboxyl, carboxyalkoxy, C_1 - C_{20} -acyl or C_1 - C_{20} -acyloxy as substituents; an acyl radical $-C(=O)R^{19}$, in which R^{19} is a straight-chain or branched-chain of a C_1 - C_{10} -alkyl radical that is saturated or unsaturated in up to three places and is partially or completely halogenated, or

R^{18} means a group $R^{20}SO_2$, in which

R^{20} is an $R^{21}R^{22}N$ group, whereby R^{21} and R^{22} , independently of one another, mean a hydrogen atom, a C_1 - C_5 -alkyl radical, a group $-C(=O)R^{23}$, in which R^{23} means a unsubstituted or substituted, straight-chain or branched-chain C_1 - C_{10} -alkyl radical that is saturated or unsaturated in up to three places and is partially or completely halogenated, a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group, a C_4 - C_{15} -cycloalkylalkyl radical

with 3 to 7 carbon atoms in the cycloalkyl portion and with an alkyl portion of up to 8 carbon atoms or an aryl, heteroaryl or aralkyl radical, optionally substituted with at least one radical independently chosen from a methyl, ethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, trifluoromethylthio, methoxy, ethoxy, nitro, cyano, halo-, hydroxy, amino, mono(C₁-C₈-alkyl) or di(C₁-C₈-alkyl) amino, whereby both alkyl groups are identical or different, di(aralkyl)amino, whereby both aralkyl groups are identical or different, carboxyl, carboxyalkoxy, C₁-C₂₀-acyl or C₁-C₂₀-acyloxy groups as substituents; or, together with the N atom, a polymethylenimino radical with 4 to 6 carbon atoms or a morpholino radical,

R⁸ is a straight-chain or branched-chain alkenyl or alkynyl radical with 2 to 6 carbon atoms, which optionally can be partially or completely fluorinated,

R¹³ is a methyl group or an ethyl group,

R¹⁶ is a fluorine atom,

R¹⁷ and R^{17'}, in each case independently of one another, are a hydrogen atom and a hydroxy group; or

a hydrogen atom and a group R¹⁸O-, R²⁰SO₂- or OC(O)R²³ with R¹⁸, R²⁰ and R²³ in each case in the meaning that is indicated under R³.

A particular embodiment of the present invention are the compounds of general formula I, in which R³ is a hydrogen atom.

According to a further embodiment of the invention, compounds of general formula I

comprise R^8 being a vinyl, ethinyl or prop-1-ynyl group.

Other possible forms of embodiment of the present invention are defined by the depending claims.

Compounds of general formula I in which R^{17} and $R^{17'}$ are a hydrogen atom and a hydroxy group atom are further preferred.

Compounds of general formula I in which R^{16} is in α -position or compounds of general formula I in which R^{16} is in β -position are equally preferred forms of embodiment of the invention.

Furthermore, a particular embodiments of the present invention are the compounds of general formula I in which R^8 is a vinyl, ethinyl or prop-1-ynyl group, R^{16} is a fluorine atom, R^{17} and $R^{17'}$ are independently from one another a hydrogen atom and a hydroxy group atom.

Compounds of general formula I in which R^{17} and/or $R^{17'}$ are a hydrogen atom and a group R^{18} -O- or R^{19} SO₂-O- with R^{18} and R^{19} in each case in the meaning that is indicated under R^3 are further particular form of embodiment of the present invention.

Another variant of the invention in particular calls for compounds in which R^{17} stands for a group R^{18} -O- or R^{20} SO₂-O- with R^{18} and R^{20} in each case in the meaning that is indicated under R^3 .

Compounds according to the present invention are:

8 β -vinyl-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 α -diol

8 β -vinyl-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

8 β -vinyl-16 β -fluoro-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

As halo- or halogen, a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom is intended according to the

present invention

As alkyl radical is generally intended a (C₁-C₆)alkyl radical, as far as it is not differently specified, said alkyl radical being a straight or branched chain, saturated or unsaturated.

Representative groups for an alkyl radical according to the present invention are methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl (iso-propyl), n-butyl, n-pentyl, 1,1-dimethylethyl (t-butyl) and n-hexyl. The C₁-C₆-alkyl radical can be partially or completely substituted by halogen atoms, hydroxy groups or C₁-C₆-alkoxy groups.

According to the above definition R¹⁸ is, for example, a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, or hexyl radical.

Alkoxy groups OR¹⁸ in the compounds of general formula I in each case can contain an alkyl radical according to the definition given above, whereby methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and t-butyloxy groups are preferred alkoxy radical.

Representatives of the C₁-C₅-alkyl radicals R²¹ and R²² are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl and neopentyl.

As representatives of straight-chain or branched-chain C₁-C₁₀-alkyl radicals R²³, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, and decyl can be mentioned; methyl, ethyl, propyl and isopropyl are preferred.

As a C₃-C₇-cycloalkyl group, a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group can be mentioned.

A C₄-C₁₅-cycloalkylalkyl radical has 3 to 7 carbon atoms in the cycloalkyl portion; typical representatives are the cycloalkyl groups that are mentioned directly above. The alkyl portion has up to 8 carbon atoms.

As examples of a C₄-C₁₅-cycloalkylalkyl radical, the cyclopropylmethyl,

cyclopropylethyl, cyclopentylmethyl, cyclopentylpropyl groups, etc., can be mentioned.

In terms of this invention, an aryl radical is a phenyl, 1- or 2-naphthyl radical; the phenyl radical is preferred.

Examples of a heteroaryl radical according to the present invention are the 2-, 3- or 4-pyridinyl, the 2- or 3-furyl, the 2- or 3-thienyl, the 2- or 3-pyrrolyl, the 2-, 4- or 5-imidazolyl, the pyrazinyl, the 2-, 4- or 5-pyrimidinyl or 3- or 4-pyridazinyl radical.

As substituents that can be present on an aryl or heteroaryl radical, for example, a methyl-, ethyl-, trifluoromethyl-, pentafluoroethyl-, trifluoromethylthio-, methoxy-, ethoxy-, nitro-, cyano-, halogen- (fluorine, chlorine, bromine, iodine), hydroxy-, amino-, mono(C₁-C₈-alkyl) or di(C₁-C₈-alkyl)amino, whereby both alkyl groups are identical or different, di(aralkyl)amino, whereby both aralkyl groups are identical or different, carboxyl, carboxyalkoxy, C₁-C₂₀-acyl or C₁-C₂₀-acyloxy groups can be mentioned.

An aralkyl radical is a radical that contains in the ring up to 14, preferably 6 to 10 C atoms, and in the alkyl chain 1 to 8, preferably 1 to 4, C atoms. Thus, as aralkyl radicals, for example, benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl, naphthylethyl, furylmethyl, thienylethyl, and pyridylpropyl are suitable.

The alkyl groups and radicals can be partially or completely substituted by 1-5 halogen atoms, hydroxy groups or C₁-C₄-alkoxy groups.

A vinyl or allyl radical is primarily defined with a C₂-C₃-alkenyl radical.

A C₂-C₆-alkinyl radical is preferably defined as an ethinyl radical or a prop-1-ynyl radical. C₁-C₁₀-Acyl radicals mean, for example, acetyl, propionyl, butyryl, valeroyl, isovaleroyl, pivaloyl, hexanoyl, octyl, nonyl, or decanoyl.

One or two hydroxyl groups at C atoms 3 and 16 can be esterified with an aliphatic,

straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated C₁-C₁₄-mono- or polycarboxylic acid or an aromatic carboxylic acid.

Suitable as such carboxylic acids for esterification are, for example:

- Monocarboxylic acids: formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, valeric acid, isovaleric acid, pivalic acid, lauric acid, myristic acid, acrylic acid, propionic acid, methacrylic acid, crotonic acid, isocrotonic acid, oleic acid, and elaidic acid.

Esterification with acetic acid, valeric acid or pivalic acid is preferred.

- Dicarboxylic acids: oxalic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, adipic acid, pimelic acid, suberic acid, azelaic acid, sebacic acid, maleic acid, fumaric acid, muconic acid, citraconic acid, and mesaconic acid.

- Aromatic carboxylic acids: benzoic acid, phthalic acid, isophthalic acid, terephthalic acid, naphthoic acid, o-, m- and p-toluic acid, hydratropic acid, atropic acid, cinnamic acid, nicotinic acid, and isonicotinic acid.

Esterification with benzoic acid is preferred.

As prodrugs, the esters of the 3 β -substituted estratrienes according to the invention have advantages compared to the unesterified active ingredients with respect to their method of administration, their type of action, strength and duration of action.

Especially the sulfamates of 8 β -substituted estratrienes according to the invention have pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages. Related effects were already described in other steroid-sulfamates (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395-403 (1995); Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575-589 (1998)).

In this patent application, steroids based on a 3 β -substituted estra-1,3,5(10)-triene skeleton are described for the treatment of estrogen receptor β -mediated disorders and conditions

as selective estrogens, which have in-vitro dissociation with respect to their binding to estrogen receptor preparations from rat prostates and rat uteri and which have in vivo preferably a dissociation with respect to ovary action in comparison to uterus action.

The ER β -specific compounds according to the present invention are to mediate in vivo a pro-fertility action in the ovary. At the same time, the compounds are to exhibit a dissociation with respect to ovary action in comparison to uterus action.

It was found that the 8 β -substituted estra-1,3,5(10)-trienes according to general formula I are suitable as selective estrogens for the treatment of various conditions and disorders that are characterized by a higher content of estrogen receptor β than estrogen receptor α in the corresponding target tissue or target organ. Said compounds have improved potency and metabolic stability.

The invention also relates to pharmaceutical preparations that contain at least one compound of general formula I (or physiologically compatible addition salts with organic or inorganic acids thereof) and the use of the compounds of general formula I for the production of pharmaceutical agents, especially for the indications mentioned below.

The new selective estrogens that are described here can be used as individual components in pharmaceutical preparations or in combination especially with gestagens. Part of the present invention is the combination of selective estrogens with ER α -selective antiestrogens that are peripherally-selectively active, i.e., that do not pass through the blood-brain barriers, as well as with selective estrogen receptor modulators (SERM).

The ER β -selective compounds according to the invention can be used in particular for the production of pharmaceutical agents for treating fertility disorders, for prevention and therapy of prostate hyperplasia, for prevention and treatment of hormone-deficiency-induced mood swings in women and men and for use in hormone replacement therapy (HRT) in men and women.

Furthermore, the compounds according to the invention have antiproliferative effects in models of colon and intestinal hyperplasia and can therefore be administered for the prevention

and treatment of diseases associated with colon and intestinal epithelium proliferation like for the treatment and the prevention of cancer.

The ER β -specific compounds according to the present invention can be advantageously used for the selective stimulation of hair growth.

A therapeutic product that contains an estrogen and a pure antiestrogen for simultaneous, sequential or separate use for the selective estrogen therapy of perimenopausal or postmenopausal conditions is already described in EP-A 0 346 014.

Because of their dissociation of action in the ovary in comparison to the action of the uterus, the substances and the pharmaceutical agents that contain them are especially suitable for the treatment in the case of ovarian dysfunction that is caused by surgery, medication, etc., such as female infertility for stimulation of folliculogenesis for treatment by itself in terms of enhanced fertility, for supporting in-vitro fertility treatment (IVF) in connection with an in-vivo treatment and for treatment of ovarian-induced disorders in later age ("late fertility") as well as for treatment of hormone-deficiency-induced symptoms.

The compounds of this invention are also suitable for therapy of ovarian diseases such as polycystic ovarian syndrome, POF (premature ovarian failure) syndrome, and ovulation disorders.

Finally, the compounds of general formula I can be used in connection with selective estrogen receptor modulators (SERM) or raloxifene, specifically in particular for use in hormone replacement therapy (HRT) and for treatment of gynecological disorders.

The 8 β -substituted estratrienes according to the invention are also suitable as individual components for the treatment of perimenopausal and postmenopausal symptoms, in particular hot flashes, sleep disturbances, irritability, mood swings, incontinence, vaginal atrophy and hormone-deficiency-induced mental disorders. The above 8 β -substituted estratrienes are also suitable for hormone substitution and for the therapy of hormone-deficiency-induced symptoms in ovarian dysfunction that is caused by surgery, medication, etc.

In addition, the 8 β -substituted estratrienes according to the invention can also be used to

prevent cardiovascular diseases, in particular vascular diseases such as arteriosclerosis, high blood pressure, hypertensive heart disease and to prevent hormone-deficiency-induced neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, as well as hormone-deficiency-induced impairment of memory and learning capacity.

In addition, the compounds according to the present invention can be used as active ingredients in preparations for treating inflammatory diseases and diseases of the immune system, in particular autoimmune diseases, such as, e.g., rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, lupus, Crohn's disease and other inflammatory intestinal diseases, inflammatory diseases of the skin, such as psoriasis, as well as for treating endometriosis. Building on the evidence from preclinical models of human inflammatory diseases, the ER β -specific compounds can therefore be used for the prevention and treatment of the diseases mentioned above (Heather, H.A.; Mol Endocrinol. 2007 Jan;21(1):1-13. Epub 2006 Mar 23. Review)..

In addition, the compounds are effective against inflammatory diseases of the respiratory system, the lungs and bronchial tubes, such as, e.g., asthma.

The medication is suitable for therapy and prophylaxis of estrogen-deficiency-induced diseases both in women and in men.

The present compounds are also suitable for prevention and therapy of prostate hyperplasia.

The compounds can be further used for prophylaxis and therapy of humans age-related dysfunctions or diseases. In particular, they can be used for prevention and treatment of an age-related drop of androgens, such as testosterone and DHEA, as well as of the growth hormone.

The amount of a compound of general formula I that is to be administered fluctuates within a wide range and can cover any effective amount. On the basis of the condition that is to be treated and the type of administration, the amount of the compound that is administered can be 0.01 μ g/kg - 100 mg/kg of body weight, preferably 0.04 μ g/kg - 1 mg/kg of body weight, per day.

In humans, this corresponds to a dose of 0.8 μ g to 8 g, preferably 3.2 μ g to 80 mg, daily.

According to the invention, a dosage unit contains 1.6 μ g to 2000 mg of one or more

compounds of general formula I.

The compounds according to the invention and the acid addition salts are suitable for the production of pharmaceutical compositions and preparations. The pharmaceutical compositions or pharmaceutical agents contain as active ingredients one or more of the compounds according to the invention or their acid addition salts, optionally mixed with other pharmacologically or pharmaceutically active substances. The production of the pharmaceutical agents is carried out in a known way, whereby the known and commonly used pharmaceutical adjuvants as well as other commonly used vehicles and diluents can be used.

As such vehicles and adjuvants, for example, those are suitable that are recommended or indicated in the following bibliographic references as adjuvants for pharmaceuticals, cosmetics and related fields: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie [Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry], Volume 4 (1953), pages 1 to 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 52 (1963), page 913 ff., issued by Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete [Adjuvants for Pharmaceuticals and Related Fields]; Pharm. Ind., Issue 2, 1961, p. 72 and ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Dictionary of Adjuvants for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Fields], Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

The compounds can be administered orally or parenterally, for example intraperitoneally, intramuscularly, subcutaneously or percutaneously. The compounds can also be implanted in the tissue.

For oral administration, capsules, pills, tablets, coated tablets, etc., are suitable. In addition to the active ingredient, the dosage units can contain a pharmaceutically compatible vehicle, such as, for example, starch, sugar, sorbitol, gelatin, lubricant, silicic acid, talc, etc.

For parenteral administration, the active ingredients can be dissolved or suspended in a physiologically compatible diluent. As diluents, very often oils with or without the addition of a solubilizer, a surfactant, a suspending agent or an emulsifying agent are used. Examples of oils that are used are olive oil, peanut oil, cottonseed oil, soybean oil, castor oil and sesame oil.

The compounds can also be used in the form of a depot injection or an implant preparation, which can be formulated so that a delayed release of active ingredient is made possible.

As inert materials, implants can contain, for example, biodegradable polymers, or synthetic silicones such as, for example, silicone rubber. In addition, for percutaneous administration, the active ingredients can be added to, for example, a patch.

For the production of intravaginal systems (e.g., vaginal rings) or intrauterine systems (e.g., pessaries, coils, IUDs, Mirena^(R)) that are loaded with active compounds of general formula I for local administration, various polymers are suitable, such as, for example, silicone polymers, ethylene vinyl acetate, polyethylene or polypropylene.

To achieve better bio-availability of the active ingredient, the compounds can also be formulated as cyclodextrin clathrates. For this purpose, the compounds are reacted with α -, β -, or γ -cyclodextrin or derivatives of the latter (PCT/EP95/02656).

According to the invention, the compounds of general formula I can also be encapsulated with liposomes.

Methods

Estrogen Receptor Binding Studies:

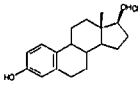
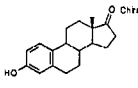
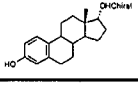
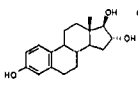
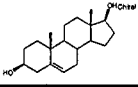
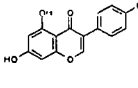
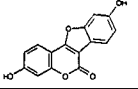
The binding affinity of the new selective estrogens was tested in competitive experiments with use of ³H-estradiol as a ligand to estrogen receptor preparations from rat prostates and rat uteri. The preparation of prostate cytosol and the estrogen receptor test with prostate cytosol was carried out as described by Testas et al. (1981) (Testas, J. et al., 1981, *Endocrinology* 109: 1287-1289).

The preparation of rat uterus cytosol as well as the receptor test with the EP-containing cytosol were basically performed as described by Stack and Gorski, (1985) (Stack, Gorski 1985, *Endocrinology* 117, 2024-2032) with some modifications as described in Fuhrmann et al. (1995)

(Fuhrmann, U. et al. 1995, Contraception 51: 45-52).

The substances that are described here have higher binding affinity to the estrogen receptor of rat prostates than to estrogen receptors of rat uteri. In this case, it is assumed that ER β predominates in the rat prostates over ER α , and ER α predominates in rat uteri over ER β . Table 1 shows that the ratio of the binding to prostate and uterus receptors qualitatively coincides with the quotient of relative binding affinity (RBA) to human ER β and ER α of rats (according to Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) (Table 1).

Table 1

Estrogen	Structure	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost. ER/uterus ER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estrone		60	37	0.6	3	2	0.8
17 α -Estra- diol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5-Andro- stene-diol		6	17	3	0.1	5	50
Genisteine		5	36	7	0.1	10	100
Coumes- trol		94	185	2	1.3	24	18

*Cited from: Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Table 2 shows the results for one of the 3β -vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol derivatives (compounds **1**) according to the invention. Compound **2** (3β -vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol is shown as a reference.

Table 2

Compound	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost. ER/uterus ER
8 β -Vinyl-estra- 1,3,5(10)-16 α -fluoro- 3,17 β -diol (1)	1.7	167	98
8 β -Vinyl-estra- 1,3,5(10)-3,17 β -diol (2)	0.7	63	90

Compounds **1** according to the invention as well as compound **2** show a higher binding affinity to the estrogen receptor of rat prostates than to the estrogen receptor of rat uteri.

Compound **1** is superior to compound **2** by a higher binding affinity to rat prostate estrogen receptor and by a better dissociation regarding binding to rat prostate versus rat uterus estrogen receptor.

In addition, the predictability of the prostate-ER versus the uterus-ER test system is confirmed with respect to tissue-selective action by in-vivo studies. Substances with a preference for prostate-ER are dissociated in vivo preferably with respect to ovary and uterus action as well as pituitary gland action in favor of action on the ovary.

Studies for Dissociation of Action of the Uterus and Pituitary Gland

The studies with respect to the action on uterus growth and ovulation (indirect effect by influencing the secretion of pituitary gland hormones) are performed on adult female rats (body weight of 220-250 g). The substances are subcutaneously administered four times on four consecutive days. The first administration is carried out in the metestrus. One day after the last administration, the autopsy is carried out. The number of oocytes in the Fallopian tube (effect on the ovulation) as well as the uterus weight are determined.

While estradiol produces a dose-dependent ovulation inhibition and an increase in uterus weight with an ED₅₀ of 0.004 mg/kg of body weight, the substance according to the invention does not exert any effect on pituitary gland and uterus weight.

Ovary Studies:

The compounds are tested *in vivo* on hypophysectomized juvenile rats. In a modification of this operative method, a GnRH antagonist (Cetrorelix) is administered to the animals. It is examined whether the substance stimulates follicular proliferation (maturation) in the ovary. The ovary weight is the measurement parameter.

In each case, five animals (body weight 40-50 g) are assigned randomly to the treatment groups. The animals are fed *ad libitum* with a standard diet (altromin) in Makrolon cages in air-conditioned rooms with a lighting program (12 hours of darkness, 12 hours of light) and are given acidified tap water to drink. For the s.c. administration, the test substance as well as the control substance (estradiol E2) are dissolved in benzylbenzoate/castor oil (1+4 v/v).

Juvenile female rats are either hypophysectomized on day 0 and subcutaneously treated (administration 1 x daily) from day 1 to day 4 with estradiol, the compound according to the invention, or subcutaneously treated (administration 1 x daily) with a vehicle (castor oil/benzyl benzoate). In the modified version of the method, 0.5 mg/animal/day of Cetrorelix is administered to the animals simultaneously with the compound according to the invention or the vehicle and the control substance estradiol over four days of treatment. In both cases, the animals are sacrificed 24 hours after the last administration, and ovary weight as well as follicle stages are determined.

The compounds according to the invention thus shows a clear dissociation of action in the ovary in comparison to the uterus action and the pituitary gland action and is excellently suited for the treatment of female infertility, because of its follicle-stimulating action.

Production of the Compounds According to the Invention

The compounds of general formula I according to the invention are produced as described in the examples. Additional compounds of general formula I can be obtained by an analogous procedure using reagents that are homologous to the reagents that are described in the examples.

Etherification and/or esterification of free hydroxy groups is carried out according to methods that are common to one skilled in the art.

The compounds according to the invention can be present in carbon atoms 16 and 17 as α,β -stereoisomers. In the production of compounds according to the described processes, the compounds in most cases accumulate as mixtures of the corresponding α,β -isomers. The mixtures can be separated by, for example, chromatographic processes.

According to general formula I, possible substituents can already be present in final form or in the form of a precursor even in the starting product, a substituted estrone already corresponding to the desired end product.

17-Substituents are also introduced according to known processes by nucleophilic addition of the desired substituent or a reactive precursor thereof and are optionally further built up.

The 8β -substituted estratriene-carboxylic acid esters according to the invention are produced from the corresponding hydroxy steroids analogously to processes that are also known (see, e.g., *Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen* [Pharmaceutical Active Ingredients, Syntheses, Patents, Applications]; A. Kleemann, J. Engel', Georg Thieme

Verlag Stuttgart 1973, Arzneimittel, Fortschritte [Pharmaceutical Agents, Improvements] 1972 to 1935; A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel (Editors), VCH 1987, pp. 773-814).

The estratriene-sulfamates according to the invention are available in a way that is known in the art from the corresponding hydroxy steroids by esterification with sulfamoyl chlorides in the presence of a base (Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717 (1996)).

Subsequent acylation of the sulfamide group results in the (N-acyl)sulfamates according to the invention, for which pharmacokinetic advantages were already detected in the case of the absence of an 3-substituent (cf. DE 195 40 233 A1).

The regioselective esterification of polyhydroxylated steroids with N-substituted and N-unsubstituted sulfamoyl chlorides is carried out according to partial protection of those hydroxyl groups that are to remain unesterified. Silyl ethers have turned out to be protective groups with selective reactivity that is suitable for this purpose, since these silyl ethers are stable under the conditions of sulfamate formation, and the sulfamate group remains intact when the silyl ethers are cleaved again for regeneration of the residual hydroxyl group(s) still contained in the molecule (Steroids 61, 710-717 (1996)). The production of the sulfamates according to the invention with one or more additional hydroxyl groups in the molecule is also possible in that the starting material is suitable hydroxy-steroid ketones. First, depending on the goal, one or more hydroxyl groups that are present are subjected to sulfamoylation. Then, the sulfamate groups optionally can be converted with a desired acyl chloride in the presence of a base into the (N-acyl)sulfamates in question. The now present oxosulfamates or oxo-(N-acyl)sulfamates are converted by reduction into the corresponding hydroxysulfamates or hydroxy-(N-acyl)sulfamates (Steroids 61, 710-717 (1996)). Sodium borohydride and the borane-dimethyl sulfide complex are suitable as suitable reducing agents.

The introduction of variable substituents in rings D of the estratriene skeleton, particularly the halogen atom (for example a fluorine atom) at C-atom 16, can basically be carried out according to the chemical teaching that is known to one skilled in the art, with which the corresponding estratriene derivatives that are not substituted in 8-position are produced (see, i.a.: Steroide [Steroids], L. F. Fieser, M. Fieser, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1961; Organic Reactions in Steroid Chemistry, J. Fried, J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, New York, Cincinnati, Toronto, London, Melbourne, 1972; Medicinal Chemistry of Steroids, F. J. Zeelen, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, 1990).

Substituents according to general formula I can also be introduced in the stage of estratrienes that are already substituted in 8-position, according to known methods in the art. This can be useful or necessary especially in the case of multiple substitutions of the desired final compound.

Characteristic, but not limiting synthesis processes, which are useful for providing representative substitution patterns on the estrone skeleton, also in combination with several substituents, are found in, for example: C(1) J. Chem. Soc. (C) 1963, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 and J. Org. Chem. 60, 1995, 5316; C(9) DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk. 1 1996, 1269.; C(13 α) Mendeleev Commun. 1994, 187; C(14 β) Z. Chem. 23, 1983, 410.

The examples below are used for a more detailed explanation of the invention.

Analogously to the degradation of the 8 β -vinyl grouping, other compounds of general formula I can be obtained with use of reagents that are homologous to the reagents that are

described in the examples.

Etherification and/or esterification of free hydroxy groups is carried out according to the methods that are common to one skilled in the art.

Example 1

8 β -Vinyl-16 α -Fluoro-estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol

3-Methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-one

7,3 g (23,5 mmol) of 3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-one in 65 ml THF are added dropwise under argon to 30 ml of a 2M solution of lithium-diisopropylamide (60,0 mmol) in THF / Heptan / Ethylbenzol, cooled down at -78°C, and then 16 ml (115,4 mmol) Triethylamin and 7,6 ml (59,9 mmol) chlortrimethylsilane are added one after the other. The reaction mixture is subsequently warmed up to room temperature in 1,5 h, washed with sodium bicarbonate solution, and extracted with n-Hexane. The collected organic phases are washed with water, drayed over sodium sulphate and concentrated by evaporation in a vacuum.

The obtained (3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10),16-trien-17-yloxy)-trimethylsilane crude product (12 g of a yellowish liquid residue) is used without any further purification in the next step.

R_f = 0,54 (Cyclohexane / Ethyl Acetate = 3 / 2)

6,8 g of the (3-Methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10),16-tetraen-17-yloxy)-trimethylsilane crude product are dissolved in 50 ml methylenchloride, combined with 5g (15,9mmol) N-

fluordibenzensulfonimide and mixed for 16 hours at room temperature in the absence of light. 25 ml 2N hydrochloric acid are added, the organic phase is separated and extracted several times with methylchloride. The collected organic phases are washed with a sodium bicarbonate solution, with water and with a saturated sodium chloride solution one after the other, drayed over magnesium sulphate and concentrated in vacuo. The obtained crude product (3.43 yellowish-brown oil) is purified by chromatography on silica gel (19/1 cyclohexane/ethyl acetate). In this way 1.65g (38%, colourless foam) of 3-methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-one and 2,08g (51% colourless foam) of 3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-one are obtained.

3-Methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-one ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,96 (s, 3H; 18-CH₃), 3,76 (s, 3H; OMe), 5,01 (d, 1H; CH=CH₂), 5,05 / 5,18 (d, 1H; 16-H), 5,13 (d, 1H; CH=CH₂), 5,54 (dd, 1H; CH=CH₂), 6,59 (d, 1H; 4-H), 6,69 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,15 (d, 1H; 1-H, 1-H).

3-Methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol und 3-methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

1,65 g (5,0 mmol) of 3-Methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-one are dissolved in a mixture of 150 ml of THF and 150 ml of Methanol, cooled at 5°C and combined to 1,9 g (50,2 mmol) of sodiumborohydride. During the warming up to room temperature in 1,5h, the reaction mixture is stirred. 10 ml of acetic acid are then added and the solution finally dried in vacuo. The residue is redissolved in water and extracted several times with ethyl acetate. The organic phases are collected, dried with magnesium sulfate and concentrated in vacuo.

The obtained crude product is separated by chromatography on silica gel (Cyclohexane / Methyl-tert.-Butylether = 13 / 1). According to this procedure 0,67 g (40%) of 3-methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol and 1,00 g (60%) 3-of methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol are obtained in the form of a colorless foam.

3-Methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol 1H-NMR (CDCl₃): δ = 0,72 (s, 3H; 18-CH₃), 3,72 (d, 1H, 17-H), 3,75 (s, 3H; OMe), 4,90 (d, 1H; CH=CH₂), 5,04 (d, 1H; CH=CH₂), 5,14 / 5,28 (dd, 1H; 16-H), 5,51 (dd, 1H; CH=CH₂), 6,57 (d, 1H; 4-H), 6,67 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,16 (d, 1H; 1-H, 1-H).

3-Methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

1H-NMR (CDCl₃): δ = 0,79 (s, 3H; 18-CH₃), 3,75 (s, 3H; OMe), 3,81 (d, 1H, 17-H), 4,82 / 4,95 (dd, 1H; 16-H), 4,89 (d, 1H; CH=CH₂), 5,06 (d, 1H; CH=CH₂), 5,51 (dd, 1H; CH=CH₂), 6,57 (d, 1H; 4-H), 6,68 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,15 (d, 1H; 1-H, 1-H).

16 α -Fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

690 mg (1,87 mmol) of tetrabutylammoniumiodide are added to a solution of 70 mg (0,21 mmol) 3-methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol in 9 ml of methylenchloride under argon. The reaction mixture is cooled at -78°C and then combined with 1,9 ml (1,9 mmol) of a 1M solution of borotrichloride in methylenchloride. The mixture is stirred for 0,5 h at -78°C, finally warmed up at room temperature and quenched with water. The organic phase is separated, the water phase is extracted several times with methylenchloride, and the organic phases are collected, washed with a saturated sodium chloride solution, dried with magnesium sulfate and concentrated in vacuo.

The obtained crude product is separated by chromatography on silica gel (Cyclohexane / Ethyl Acetate = 9 / 1). 26 mg (39%) of 16 α -Fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol are obtained according to this procedure.

16 α -Fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol ¹H-NMR (DMSO[D₆]): δ = 0,64 (s, 3H; 13-CH₃), 3,49 / 3,57 (t, 1H, 17-H), 4,70 / 4,84 (dd, 1H; 16-H), 4,85 (d, 1H; CH=CH₂), 4,98 (d, 1H; CH=CH₂), 5,19 (d, 1H, 17-OH), 5,46 (dd, 1H; CH=CH₂), 6,37 (d, 1H; 4-H), 6,48 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 6,99 (d, 1H; 1-H, 1-H), 8,93 (s, 1H, 3-OH).

Example 2

16 α -Fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

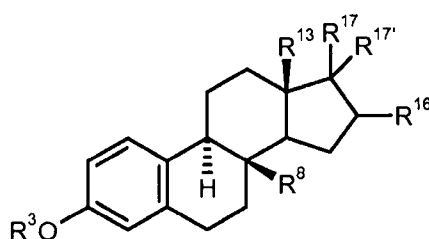
295 mg (0,80 mmol) of tetrabutylammoniumiodide are added to a solution of 30 mg (0,09 mmol) of 3-methoxy-16 α -fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol in 4 ml methylenchloride under argon. The reaction mixture is cooled at -78°C and then combined with 0,8 ml (0,8 mmol) of a 1M solution of borotrichloride in methylenchloride. The mixture is stirred for 0,5 h at -78°C, finally warmed up at room temperature and quenched with water. The organic phase is separated, the water phase is extracted several times with methylenchloride, and the organic phases are collected, washed with a saturated Sodium Chloride solution, dried with magnesium sulfate and concentrated in vacuo.

The obtained crude product is separated by chromatography on silica gel (Cyclohexane / Ethyl Acetate = 7 / 3). According to this procedure 27 mg (94%) 16 α -Fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol are obtained.

16 α -Fluor-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol 1H-NMR (DMSO[D₆]): δ = 0,63 (s, 3H; 18-CH₃), 3,51 (t, 1H, 17-H), 4,82 (d, 1H, 17-OH), 4,85 (d, 1H; CH=CH₂), 4,97 (d, 1H; CH=CH₂), 5,05 / 5,18 (dd, 1H; 16-H), 5,47 (dd, 1H; CH=CH₂), 6,37 (d, 1H; 4-H), 6,48 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 6,99 (d, 1H; 1-H, 1-H), 8,97 (s, 1H, 3-OH).

Claims

1. $\delta\beta$ -substituted estra-1,3,5(10)-triene derivatives of general formula I



(I)

in which radicals R^3 , R^8 , R^{13} , R^{16} as well as R^{17} and $R^{17'}$, independently of one another, have the following meaning:

R^3 means a hydrogen atom or a group R^{18} , in which

R^{18} means a straight-chain or branched-chain, saturated or unsaturated C_1 - C_6 -alkyl radical, a trifluoromethyl group, an aryl, heteroaryl or aralkyl radical, optionally substituted with at least one radical independently chosen from a methyl, ethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, trifluoromethylthio, methoxy, ethoxy, nitro, cyano, halo-, hydroxy, amino, mono(C_1 - C_6 -alkyl) or di(C_1 - C_6 -alkyl)amino whereby both alkyl groups are identical or different, di(aralkyl)amino whereby both aralkyl groups are identical or different, carboxyl, carboxyalkoxy, C_1 - C_{20} -acyl or C_1 - C_{20} -acyloxy as substituents; an acyl radical $-C(=O)R^{19}$, in which R^{19} is a straight-chain or branched-chain of a C_1 - C_{10} -alkyl radical atoms that is saturated or unsaturated in

up to three places and is partially or completely halogenated, or

R^{18} means a group $R^{20}SO_2$, in which

R^{20} is an $R^{21}R^{22}N$ group, whereby R^{21} and R^{22} , independently of one another, mean a hydrogen atom, a C_1 - C_5 -alkyl radical, a group $-C(=O)R^{23}$, in which R^{23} means a unsubstituted or substituted, straight-chain or branched-chain C_1 - C_{10} -alkyl radical that is saturated or unsaturated in up to three places and is partially or completely halogenated, a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group, a C_4 - C_{15} -cycloalkylalkyl radical with 3 to 7 carbon atoms in the cycloalkyl portion and with an alkyl portion of up to 8 carbon atoms or an aryl, heteroaryl or aralkyl radical optionally substituted, with at least one radical independently chosen from a methyl, ethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, trifluoromethylthio, methoxy, ethoxy, nitro, cyano, halo-, hydroxy, amino, mono(C_1 - C_8 -alkyl) or di(C_1 - C_8 -alkyl) amino whereby both alkyl groups are identical or different, di(aralkyl)amino whereby both aralkyl groups are identical or different, carboxyl, carboxyalkoxy, C_1 - C_{20} -acyl or C_1 - C_{20} -acyloxy groups as substituents; or, together with the N atom, a polymethylenimino radical with 4 to 6 C atoms or a morpholino radical,

R^8 is a straight-chain or branched-chain alkenyl or alkynyl radical with 2 to 6 carbon

atoms, which optionally can be partially or completely fluorinated,

R^{13} is a methyl group or an ethyl group,

R^{16} is a fluorine atom in α -position,

R^{17} and $R^{17'}$, in each case independently of one another, are a hydrogen atom and a

hydroxy group; or

a hydrogen atom and a group $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ or $OC(=O)R^{23}$ with R^{18} , R^{20} and R^{23}

in each case in the meaning that is indicated under R^3

2. Compounds of general formula I according to claim 1, in which R^3 is a hydrogen atom.
3. Compounds of general formula I according to claim 1 or 2, in which R^8 is a vinyl, ethinyl or prop-1-ynyl group.
4. Compounds of general formula I according to any one of the claims 1 to 3 in which R^{17} and $R^{17'}$ are a hydrogen atom and a hydroxy group atom.
5. Compounds of general formula I according to any one of the claims 1 to 4 in which R^8 is a vinyl, ethinyl or prop-1-ynyl group, R^{16} is a fluorine atom, R^{17} and $R^{17'}$ are a hydrogen atom and a hydroxy group atom.
6. Compounds of general formula I to any one of the claims 1 to 5, in which R^{17} and $R^{17'}$ are a hydrogen atom and a group $R^{18}O-$ or $R^{19}SO_2O-$ with R^{18} and R^{19} in each case in the meaning that is indicated under R^3 .
7. Estratrienes of general formula I according to claim 1 or 2, namely:
 - 3β -vinyl-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 α -diol
 - 3β -vinyl-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol
 - 8β -vinyl-16 β -fluoro-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

8. Pharmaceutical compositions that contain at least a compound according to one of claims 1 to 7 as well as a pharmaceutically compatible vehicle.
9. Use of the compounds of general formula I as defined in any one of the claims 1 to 7 for use as a medicament.
10. Use of the compounds of general formula I as defined in any one of the claims 1 to 7 for the production of pharmaceutical agents.
11. Use according to claim 10 for treatment of estrogen-deficiency-induced diseases and conditions in women and in men.
12. Use according to claim 10 for treatment of peri- and postmenopausal symptoms.
13. Use according to claim 10 for the in-vitro treatment of female infertility.
14. Use according to claim 10 for the in-vivo treatment of female infertility.
15. Use according to claim 10 for the therapy of hormone-deficiency-induced symptoms in ovarian dysfunction that is caused by surgery, medication, etc.
16. Use according to claim 10 for hormone replacement therapy (HRT).
17. Use according to claim 11 in combination with selective estrogen receptor modulators (SERM), for example raloxifene.
18. Use according to claim 10 for prophylaxis and therapy of rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, and lupus.
19. Use according to claim 10 for prophylaxis and therapy of inflammatory intestinal diseases and in particular Crohn's disease.
20. Use according to claim 10 for prophylaxis and therapy of inflammatory diseases of the skin and in particular psoriasis.
21. Use according to claim 10 for prophylaxis and therapy of cardiovascular diseases.
22. Use according to claim 10 for prophylaxis and therapy of arteriosclerosis, high blood pressure and hypertensive heart disease.
23. Use according to claim 10 for prevention and treatment of prostate hyperplasia.
24. Use according to claim 10 in combination with antiestrogens and/or selective

estrogen receptor modulators (SERM) for prophylaxis and therapy of prostate hyperplasia.

25. Use according to claim 10 for treatment of diseases of the immune system.
26. Use of the compounds according to claim 10 for the treatment of endometriosis.
27. Use of the compounds according to claim 10 for the treatment of cancer of the colon and small intestine.
28. Use of the compounds according to claims 10 for the stimulation of hair growth.

TRADUCCIÓN

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual -
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional 15 de enero de
2009 (15.01.2009)

(10) Número de publicación internacional: WO 2009/007454
A2

(51) Clasificación de patente internacional: C07J 1/00
(2006.01) A61P 5/30 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional: PCT/EP2008/059115

(22) Fecha de presentación internacional: 11 de julio de
2008 (11.07.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Fecha de prioridad:

07075600.2 12 de julio de 2007 (12.07.2007) EP

(71) Solicitante (para todos los países designados
excepto los EE.UU.): BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353
Berlin (Alemania)

(72) Inventores; y

(75) Inventores/ Solicitantes (solamente para los
EE.UU.): **PETERS, Olaf** [DE/DE]; Langenhainer Strasse 8,
99891 Tabarz (DE). **BRAEUER, Nico** [DE/DE]; Reuterallsee 7a,

14612 Falkensee (DE). **THIEME, Ina** [DE/DE]; Siedlung 12,
 07616 Graitschen b.Bürgel (DE). **PRELLE, Katja** [DE/DE];
 Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE). **MUHN, Hans-Peter**
 [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE).
FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Rabenstrasse 5a, 13505
 Berlin (DE).

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

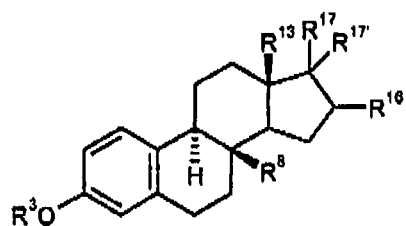
(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicación:

Sin informe de búsqueda internacional y a ser publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe.

54) Título: ESTRATIENOS 8-BETA-SUSTITUIDOS COMO ESTRÓGENOS DE ACCIÓN SELECTIVA

(57) Resumen: La invención se refiere a derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8 β -sustituidos de fórmula general I, su uso como ingredientes farmacéuticos activos que tienen una mayor afinidad in vitro por preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que por preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata, y que presentan una acción preferencial in vivo en el ovario en comparación con el útero, con su producción, su uso terapéutico, y con formas de administración que contienen los nuevos compuestos.

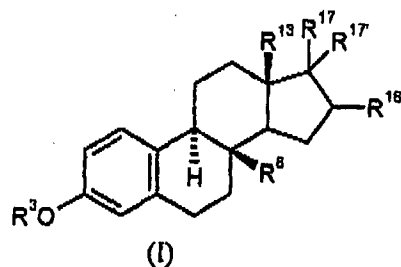


(I).

ESTRATRIENOS 8-BETA-SUSTITUIDOS COMO ESTRÓGENOS DE ACCIÓN SELECTIVA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con nuevos derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8 β -sustituídos de fórmula general



donde los radicales R³, R⁸, R¹³, R¹⁶, así como R¹⁷ y R^{17'}, independientemente unos de otros, tienen el siguiente significado:

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo R¹⁸, donde

R¹⁸ representa un radical C₁-C₆-alquilo de cadena recta o cadena ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono(C₁-C₈-alquil) o di(C₁-C₈-alquil)amino, donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son iguales o diferentes,

carboxilo, carboxialcoxilo, C₁-C₂₀-acilo o C₁-C₂₀-aciloxilo como sustituyentes;

un radical acilo -C(=O)R¹⁹, donde R¹⁹ es una cadena recta o una cadena ramificada de un radical C₁-C₁₀-alquilo que está saturado o insaturado en hasta tres lugares, y que está parcialmente o completamente halogenado, o

R¹⁸ representa un grupo R²⁰SO₂, donde

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, donde R²¹ y R²², independientemente uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical C₁-C₅-alquilo, un grupo -C(=O)R²³, donde R²³ representa un radical C₁-C₁₀-alquilo no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, que está saturado o insaturado en hasta tres lugares, y que está parcialmente o completamente halogenado, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, un radical C₄-C₁₅-cicloalquilalquilo con entre 3 y 7 átomos de carbono en la porción de cicloalquilo, y con una porción de alquilo de hasta 8 átomos de carbono, o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono(C₁-C₈-alquil) o di(C₁-C₈-alquil) amino, donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos

aralquilo son iguales o diferentes, carboxilo, carboxialcoxilo, C₁-C₂₀-acilo o C₁-C₂₀-aciloxilo como sustituyentes; o

junto con el átomo de N, forma un radical polimetilenimino con entre 4 y 6 átomos de carbono, o un radical morfolino,

R⁸ es un radical alquenoilo o alquinoilo de cadena recta o cadena ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono, que opcionalmente puede estar parcialmente o completamente fluorado,

R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹⁶ es un átomo de flúor,

R¹⁷ y R^{17'}, en cada caso independientemente uno del otros, son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo; o

un átomo de hidrógeno y un grupo R¹⁸RO-, R²⁰SO₂- u OC(O)R²³, donde en cada caso, R¹⁸, R²⁰ y R²³ tienen el significado que se indica bajo R³.

Además, esta invención se relaciona con el uso de los nuevos estro-1,3,5(10)-trienos 8β-sustituidos como ingredientes farmacéuticos que tienen una mayor afinidad in vitro por preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que por preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata, y que presentan una acción preferencial in vivo en el ovario en comparación con el útero, con su producción, su uso terapéutico, y con formas de administración farmacéuticas que contienen los nuevos

compuestos.

Los derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8β -sustituidos de la presente invención son estratrienos esteroidales novedosos que presentan selectividad por subtipos determinados de receptores de estrógeno y que tienen una potencia y una estabilidad metabólica mejorada.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La eficiencia de los estrógenos en el tratamiento de síntomas inducidos por la deficiencia de hormonas, tales como los calores, la atrofia de los órganos blanco del estrógeno y la incontinencia, así como el uso exitoso de las terapias de estrógeno para la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas, está bien documentado y se halla generalmente aceptado (Grady et al. 1442, Ann Intern Med 117: 1016-1037). También está bien documentado que la terapia de reemplazo de estrógeno en mujeres posmenopáusicas o mujeres con disfunciones ováricas que son provocadas por otras causas reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares, en comparación con las mujeres que no son tratadas con estrógeno (Grady et al., loc. cit.).

En la terapia con estrógeno o de reemplazo de hormonas convencional (= HRT) se usan estrógenos naturales, tales como estradiol, y estrógenos conjugados que consisten en orina equina, ya sea por sí solos o en combinación con un gestágeno. En lugar de estrógenos naturales, también pueden

usarse derivados que se obtienen por esterificación, tales como, por ejemplo, valerato de 17β -estradiol.

Debido a la acción estimuladora de los estrógenos que se usan en sobre el endometrio, que resulta en un incremento del riesgo de carcinoma endometrial (Harlap, S. 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), preferiblemente se usan preparaciones de combinaciones de estrógenos/gestágenos en la terapia de reemplazo de hormonas. El componente gestagénico en la combinación de estrógeno/gestágeno permite evitar la hipertrofia del endometrio, pero la aparición de hemorragias menstruales intracíclicas indeseables también está relacionada con las combinaciones que contienen gestágenos.

Los estrógenos selectivos representan una alternativa más reciente a las preparaciones de combinaciones de estrógenos/gestágenos. Hasta el momento, los estrógenos selectivos habían sido definidos como aquellos compuestos que tenían un efecto similar al del estrógeno sobre el cerebro, los huesos y el sistema vascular, debido a su acción parcialmente antiuterotrópica (es decir, antiestrogénica), pero que no tenían un efecto proliferativo sobre el endometrio.

Una clase de sustancias que cumplen parcialmente con el perfil deseado de estrógeno selectivo es la de los denominados "moduladores selectivos del receptor de

estrógeno" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant 1995, DNAP 3 (9): 331-539). En este caso, se trata de agonistas parciales del subtipo del receptor de estrógeno "ER α ". Sin embargo, las sustancias de este tipo no son efectivas con relación a la terapia de los síntomas posmenopáusicos agudos, tales como, por ejemplo, los calores. Como ejemplo de SERM puede mencionarse el raloxifeno, que fue introducido recientemente para la indicación de osteoporosis.

Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en mujeres causados frecuentemente por disfunciones ováricas provocadas por cirugía, medicación, etcétera, también han aparecido nuevas terapias que comprenden el uso de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de fertilidad in vitro es un proceso que ha estado establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para tratar la infertilidad inducida por el ovario con gonadotrofinas exógenas. Mediante la administración de gonadotrofinas tales como la FSH (FSH = hormona estimuladora de los folículos), puede producirse una estimulación de los ovarios, lo que posibilita una maduración folicular saludable.

El folículo es la unidad funcional del ovario y tiene dos propósitos: aloja a los oocitos y les provee la posibilidad de crecimiento y maduración. La foliculogénesis comprende el desarrollo de un folículo ovárico desde una etapa primordial hasta proporcionar un folículo cada vez más

antral, el cual representa la última etapa antes de la ovulación. Solamente un folículo antral óptimamente desarrollado puede liberar un oocito maduro por ovulación.

Los pacientes con infertilidad inducida por el ovario (PCOS = síndrome de ovarios poliquísticos) sufren una maduración folicular alterada que está asociada con alteraciones hormonales y ovulatorias, y con oocitos con una maduración inapropiada. En este caso, la cantidad de folículos primarios y secundarios es aproximadamente el doble de la hallada en un ovario normal (Hughesden et al., Obstet. Gynecol. Survey 37, 1982, pp. 59-77).

Hay indicaciones de que las primeras etapas de desarrollo de la foliculogénesis (que se relacionan con el desarrollo de los folículos primordiales en folículos antrales) son independientes de la gonadotrofina. No se ha explicado con claridad cuán grande es la influencia de los factores paracrinos y autocrinos conocidos en la foliculogénesis temprana (Elvin et al., Mol. Cell Endocrinol. 13, 1999, pp. 1035-1448; McNatty et al., J. Reprod. Fertil. Suppl. 54, 1999, pp. 3-16).

Las gonadotrofinas, tales como la FSH, participan principalmente en las últimas etapas de desarrollo de la foliculogénesis en la maduración folicular, es decir, en el desarrollo del folículo antral temprano para proporcionar un folículo maduro que puede terminar en la ovulación.

La infertilidad in vivo e in vitro preferiblemente se trata con gonadotrofinas (FSH y antiestrógenos) (White et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 1996, pp. 3821-3824). En un tratamiento de fertilización in vitro, se retiran oocitos de folículos antrales preovulatorios para poder hacerlos madurar in vitro y obtener un oocito que pueda fertilizarse. Después de la fertilización y el desarrollo embrionario temprano, se implantan entre uno y tres embriones en el útero de la mujer.

En muchos aspectos, el tratamiento con gonadotrofinas exógenas está acompañado por numerosos riesgos y efectos colaterales. El mayor riesgo consiste en la sobreestimulación de los ovarios, que en los casos severos, puede representar un peligro severo para la vida (OHSS = síndrome de hiperestimulación ovárica). Otros efectos colaterales son los costos elevados del tratamiento de fertilidad in vitro que deben ser pagados por las parejas. Al tratamiento con gonadotrofina se le atribuyen efectos colaterales negativos tales como ganancia de peso, hinchazón, náuseas, vómitos, y la posibilidad de desarrollar una larga lista de tipos de cánceres.

Un método para evitar las desventajas y los riesgos mencionados con anterioridad consiste en asegurar la maduración y la estimulación in vivo del crecimiento folicular, en el caso de la infertilidad inducida por el

ovario, con un ingrediente activo apropiado, antes del comienzo del tratamiento con gonadotrofinas exógenas.

Receptor de estrógeno beta (ER β)

Hace varios años, el receptor de estrógeno β (ER β) fue descubierto como un segundo subtipo del receptor de estrógeno (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11. 353-365). El patrón de expresión del ER β difiere de aquél del ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Por consiguiente, el ER β predomina sobre el ER α en la próstata de rata, mientras que el ER α predomina sobre el ER β en el útero de rata. Las mayores concentraciones de ER β y ARNm se hallaron en los ovarios (Couse et al. Endocrinology 138, 1997, pp, 4612-4613).

Otros sistemas de órganos con una expresión comparativamente alta de ER β comprenden los huesos (Onoe, Y. et al., 1997, Endocrinology 138: 4509-4512), el sistema vascular (Register, T. C., Adams, M. R. 1998, J. Steroid Molec Biol 64: 187-191), el tracto urogenital (Kuiper, G. J. M. et al, 1997, Endocrinology 138: 863-870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thompson 1997, EERC 240: 478-483), y también los testículos (Mosselmann, S. et al. 1996 FEBS Lett. 392, 49-53), incluyendo las espermátidas (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). La distribución en los

tejidos sugiere que la regulación de los estrógenos en los órganos a través del ER β es muy relevante. El hecho de que el ER β también es funcional en este aspecto también es apoyado por estudios en ratones con knockout de ER α (ERKO) o ER β (β ERKO): la ovariectomía produce la pérdida de masa ósea en ratones ERKO, la cual puede eliminarse mediante la sustitución del estrógeno (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting, Nueva Orleans). El estradiol en los vasos sanguíneos de ratones ERKO hembra también inhibe el medio vascular y la proliferación de las células de músculo liso (Iafrati, M. D. et al, 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Estas acciones de protección del estradiol tienen lugar en los ratones ERKO presumiblemente a través del ER β .

El hecho de que el ER α y el ER β tienen una acción funcionalmente diferente fue confirmado después de la producción exitosa de ratones ERKO y β ERKO. En consecuencia, el ER α tiene una participación importante en el útero del adulto, en el tejido de las glándulas mamarias y en la regulación negativa de la actividad de la gonadotrofina, mientras que el ER β participa principalmente en la fisiología del ovario, especialmente en la foliculogénesis y la ovulación (Cause et al., Endocrine Reviews 20, 1999, pp. 358-417).

Las observaciones en ratones β ERKO proporcionan una

indicación sobre la función de ER β en la próstata y la vejiga: en el caso de los ratones macho más viejos, aparecen síntomas de hiperplasia de la próstata y la vejiga (Krege, J. H. et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Además, los ratones ERKO hembra (Lubahn, D. B. et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90. 11162-11166) y los ratones ERKO macho (Hess, R. A. de al. 1997, Nature :390: 509-512), y también los ratones β ERKO hembra (Krege, J. H., 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682) tienen trastornos de fertilidad. En consecuencia, se confirma la función importante de los estrógenos con relación al mantenimiento de las funciones de los testículos y los ovarios, y también la fertilidad.

Es posible obtener una acción estrogénica selectiva sobre órganos blanco específicos empleando ligandos con especificidad por subtipos del receptor, sobre la base de las distintas distribuciones en los tejidos o los órganos de los dos subtipos de ER. Las sustancias con preferencia por ER β en comparación con ER α en la prueba de unión al receptor in vitro fueron descritas por Kuiper et al. (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Con anterioridad no se había demostrado una acción selectiva de ligandos con especificidad por subtipos del receptor de estrógeno sobre parámetros sensibles al estrógeno in vivo.

En la solicitud de patente WO 01177139 A1 se describen estratrienes 8β -sustituídos donde R⁸ representa un radical

alquilo o alquenilo de cadena recta o cadena ramificada, opcionalmente parcialmente o completamente halogenado, con hasta 5 átomos de carbono, o un radical etinilo o prop-1-inilo, como ingredientes farmacéuticos activos que tienen una mayor afinidad in vitro por preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que por preparaciones de receptores de estrógeno de de útero de rata, su producción, su uso terapéutico y formas de administración farmacéuticas que contienen dichos compuestos. El compuesto 3-metoxi-8-vinil-extra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Ejemplo 6) también se describe en W00/177139. Los compuestos que presentan una actividad estrogénica potente y una mayor afinidad por preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que por preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata para la producción de medicamentos son muy necesarios en el campo técnico actual.

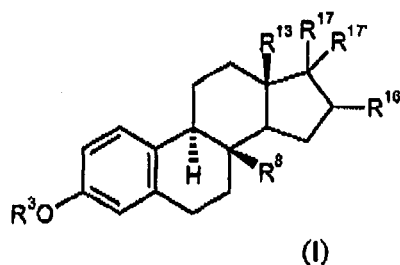
OBJETO DE LA INVENCION

Por ende, el objetivo de esta invención es preparar compuestos que tienen una disociación in vitro elevada con relación a la unión a preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata y útero de rata. Los compuestos deben presentar una afinidad in vitro mayor por preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que por preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen una actividad y una eficiencia estrogénica muy potente, es decir, una mayor afinidad de unión por los receptores de estrógeno en próstata de rata y una mejor disociación con relación a la unión en próstata de rata versus los receptores de estrógeno en útero de rata, en comparación con los compuestos conocidos. Los compuestos de acuerdo con la invención deben producir una fertilidad mejorada en el ovario, mientras que simultáneamente afectan muy poco el útero en los casos de infertilidad asociada con el ovario.

El perfil ventajoso de los compuestos de acuerdo con la invención fue obtenido mediante la combinación específica de los sustituyentes R^8 , R^{13} , R^{16} , R^{17} y $R^{17'}$.

De acuerdo con la invención, el objetivo anterior se cumple proporcionando derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8β -sustituídos de fórmula general I



donde los radicales R^3 , R^8 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$, independientemente unos de otros, tienen el siguiente significado:

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde

R^{18} representa un radical C_1-C_6 -alquilo de cadena recta o cadena ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono(C_1-C_8 -alquil) o di(C_1-C_8 -alquil)amino, donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son iguales o diferentes, carboxilo, carboxialcoxilo, C_1-C_{20} -acilo o C_1-C_{20} -aciloxilo como sustituyentes;

un radical acilo $-C(=O)R^{19}$, donde R^{19} es una cadena recta o una cadena ramificada de un radical C_1-C_{10} -alquilo que está saturado o insaturado en hasta tres lugares, y que está parcialmente o completamente halogenado, o

R^{18} representa un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} , independientemente uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical C_1-C_5 -alquilo, un grupo $-C(=O)R^{23}$, donde R^{23} representa un radical C_1-C_{10} -alquilo no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, que está saturado o insaturado en hasta tres lugares, y que está

parcialmente o completamente halogenado, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, un radical C₄-C₁₅-cicloalquilalquilo con entre 3 y 7 átomos de carbono en la porción de cicloalquilo, y con una porción de alquilo de hasta 8 átomos de carbono, o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluorometilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono(C₁-C₈-alquil) o di(C₁-C₈-alquil) amino, donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son iguales o diferentes, carboxilo, carboxialcoxilo, C₁-C₂₀-acilo o C₁-C₂₀-aciloxilo como sustituyentes; o

junto con el átomo de N, forma un radical polimetilenimino con entre 4 y 6 átomos de carbono, o un radical morfolino,

R⁸ es un radical alquenilo o alquinilo de cadena recta o cadena ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono, que opcionalmente puede estar parcialmente o completamente fluorado,

R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹⁶ es un átomo de flúor,

R¹⁷ y R^{17'}, en cada caso independientemente uno del otros, son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo; o

un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{18}RO-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$, donde en cada caso, R^{18} , R^{20} y R^{23} tienen el significado que se indica bajo R^3 .

Una realización particular de la presente invención son los compuestos de fórmula general I donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra realización de la invención, los compuestos de fórmula general I comprenden un R^8 que es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo.

En las reivindicaciones adjuntas se definen otras formas de realización posibles de la presente invención.

Se prefieren en mayor medida los compuestos de fórmula general I donde R^{17} y $R^{17'}$ son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo.

Los compuestos de fórmula general I donde R^{16} se halla en la posición α o los compuestos de fórmula general I donde R^{16} se halla en la posición β son formas de realización igualmente preferidas de la invención.

Además, una realización particular de la presente invención son los compuestos de fórmula general I donde R^8 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un átomo de flúor, y R^{17} y $R^{17'}$ son independientemente un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo.

Los compuestos de fórmula general I donde R^{17} y/o $R^{17'}$ son un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{19}SO_2-O-$,

donde R^{18} y R^{19} tienen en cada caso el significado indicado bajo R^3 , son otra forma de realización particular de la presente invención.

Otra variante particular de la invención son los compuestos donde R^{17} representa un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{20}SO_2-O-$, donde R^{18} y R^{20} tienen en cada caso el significado indicado bajo R^3 .

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son

8 β -vinil-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

8 β -vinil-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -vinil-16 β -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

De acuerdo con la presente invención, un grupo halo o halógeno hace referencia a un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo.

Un radical alquilo generalmente hace referencia a un radical (C_1-C_6)alquilo, siempre que no se indique algo diferente, donde dicho radical alquilo es de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado.

Los grupos representativos de radicales alquilo de acuerdo con la presente invención son metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y n-hexilo. El radical C_1-C_6 -alquilo puede estar parcialmente o completamente sustituido con átomos halógenos, grupos hidroxilo o grupos C_1-C_6 -alcoxilo.

De acuerdo con la definición anterior, R^{18} es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo.

Los grupos alcoxilo OR^{18} en los compuestos de fórmula general I pueden contener en cada caso un radical alquilo de acuerdo con la definición proporcionada con anterioridad, donde los grupos metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y t-butiloxilo son radicales alcoxilo preferidos.

Los representantes de los radicales C_1-C_5 -alquilo R^{21} y R^{22} son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo y neopentilo.

Los representantes de los radicales C_1-C_{10} -alquilo de cadena recta o cadena ramificada R^{23} pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo y decilo; y se prefiere el metilo, el etilo, el propilo y el isopropilo.

Como ejemplos de grupos C_3-C_7 -cicloalquilo pueden mencionarse los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Un radical C_3-C_7 -cicloalquilalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono en la porción del cicloalquilo; los representantes típicos son los grupos cicloalquilo mencionados con anterioridad. La porción de alquilo tiene

hasta 8 átomos de carbono.

Los ejemplos de radicales C_4 - C_{15} -cicloalquilalquilo incluyen los grupos ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilpropilo, etcétera.

En los términos de esta invención, un radical arilo es un radical fenilo o 1 ó 2-naftilo, de los cuales se prefiere el radical fenilo.

Los ejemplos de radicales heteroarilo de acuerdo con la presente invención incluyen los radicales 2, 3 ó 4-piridinilo, 2 ó 3-furilo, 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-pirrolilo, 2, 4 ó 5-imidazolilo, pirazinilo, 2, 4 ó 5-pirimidinilo, o 3 ó 4-piridazinilo.

Como sustituyentes que pueden estar presentes en el radical arilo o heteroarilo, pueden mencionarse, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, iodo), hidroxilo, amino, mono(C_1 - C_8 -alquil) o di(C_1 - C_8 -alquil)amino, donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son iguales o diferentes, carboxilo, carboxialcoxilo, C_1 - C_{20} -acilo o C_1 - C_{20} -aciloxilo.

Un radical aralquilo es un radical que en el anillo contiene hasta 14, preferiblemente entre 6 y 10 átomos de carbono, y en la cadena de alquilo contiene entre 1 y 8,

preferiblemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Por lo tanto, como radicales aralquilo son apropiados, por ejemplo, los grupos bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, feniletilo y piridilpropilo.

Los grupos y los radicales alquilo pueden estar parcialmente o completamente sustituidos con 1-5 átomos halógenos, grupos hidroxilo o grupos C₁-C₄-alcóxilo.

Un radical vinilo o alilo se define primariamente como un radical C₂-C₆-alquénilo.

Un radical C₂-C₆-alquinilo preferiblemente se define como un radical etinilo o un radical prop-1-inilo.

Los radicales C₁-C₁₀-acilo hacen referencia, por ejemplo, a acetilo, propionilo, butirilo, valeroílo, isovaleroílo, pivaloílo, hexanoílo, octilo, nonilo o decanoílo.

Uno o dos grupos hidroxilo en los átomos de carbono 3 y 16 pueden estar esterificados con un ácido C₁-C₁₄-mono o policarboxílico alifático, de cadena recta o cadena ramificada, saturado o insaturado, o un ácido carboxílico aromático.

Los ácidos carboxílicos de este tipo que son apropiados para la esterificación son, por ejemplo, los siguientes:

- Ácidos monocarboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido pivalico, ácido láurico,

ácido mirístico, ácido acrílico, ácido propiónico, ácido metacrílico, ácido crotonico, ácido isocrotonico, ácido oleico y ácido cláidico.

Se prefiere la esterificación con ácido acético, ácido valérico o ácido piválico.

- Ácidos dicarboxílicos: ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebáico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mucónico, ácido citracónico y ácido mesacónico.

- Ácidos carboxílicos aromáticos: ácido benzoico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido naftoico, ácido o, m y p-toluico, ácido hidratrópico, ácido atró�ico, ácido cinámico, ácido nicotínico y ácido isonicotínico.

Se prefiere la esterificación con ácido benzoico.

Como prodrogas, los ésteres de los estratrienos 8β -sustituídos de acuerdo con la invención tienen ventajas en comparación con los ingredientes activos no esterificados, con relación al método para su administración, su tipo de acción, la fuerza y la duración de su acción.

En especial, los sulfamatos de los estratrienos 8β -sustituídos de acuerdo con la invención tienen ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Ya se han descrito efectos relacionados en otros esteroides-sulfamatos (J.

Steroid Biochem. Molec. Biol., 55, 395-403 (1995); Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575-589 (1998)).

En esta solicitud de patente, se describen esteroides basados en un esqueleto de estra-1,3,5(10)-trieno 8β -sustituido como estrógenos selectivos para el tratamiento de trastornos y condiciones mediadas por el receptor de estrógeno β , que presentan una disociación in vitro respecto de su unión a preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata y útero de rata, y que preferiblemente presentan una disociación in vivo con relación a su acción en el ovario en comparación con su acción en el útero.

Los compuestos específicos para el ER β de acuerdo con la presente invención han de mediar in vivo en una acción a favor de la fertilidad en el ovario. Al mismo tiempo, los compuestos han de presentar una disociación con relación a su acción en el ovario en comparación con su acción en el útero.

Se descubrió que los estra-1,3,5(10)-trienos 8β -sustituidos de acuerdo con la fórmula general I son apropiados como estrógenos selectivos para el tratamiento de diversas condiciones y trastornos que se caracterizan por un mayor contenido de receptor de estrógeno β que de receptor de estrógeno α en el tejido o el órgano blanco correspondiente. Dichos compuestos tienen una potencia y una estabilidad metabólica mejorada.

La invención también se relaciona con preparaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula general I (o sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos de éstos compatibles con el uso fisiológico), y con el uso de los compuestos de fórmula general I para la producción de agentes farmacéuticos, especialmente para las indicaciones que se mencionarán más adelante.

Los nuevos estrógenos selectivos que se describen en la presente documentación pueden usarse como componentes individuales en preparaciones farmacéuticas o en combinación especialmente con gestágenos. Una parte de la presente invención es la combinación de los estrógenos selectivos con antiestrógenos selectivos para ER α que presentan una acción selectiva periférica, es decir, que no atraviesan la barrera hematoencefálica, y también con moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM).

Los compuestos selectivos para ER β de acuerdo con la invención pueden usarse en particular para la producción de agentes farmacéuticos para tratar trastornos de fertilidad, para la prevención y la terapia de la hiperplasia de próstata, para la prevención y el tratamiento de los cambios de humor inducidos por deficiencias hormonales en mujeres, y en la terapia de reemplazo de hormonas (HRT) en hombres y mujeres. Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efectos antiproliferativos en modelos de hiperplasia

de colon e intestino, por lo que pueden administrarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con la proliferación del epitelio del colon y el intestino, tal como para el tratamiento y la prevención del cáncer.

Los compuestos específicos para ER β de acuerdo con la presente invención pueden usarse ventajosamente para la estimulación selectiva del crecimiento del cabello.

Se ha descrito un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para usarlos de forma simultánea, consecutiva o separada para la terapia con estrógeno selectiva de condiciones perimenopáusicas o posmenopáusicas en EP-A 0 346 414.

Debido a la disociación de su acción en el ovario en comparación con su acción en el útero, las sustancias y los agentes farmacéuticos que las contienen son especialmente apropiados para el tratamiento en los casos de disfunciones ováricas que han sido provocadas por cirugía, medicación, etcétera, tales como la infertilidad femenina, para la estimulación de la foliculogénesis, como un tratamiento que proporciona una fertilidad mejorada, para apoyar un tratamiento de fertilidad in vitro (IVF) en combinación con un tratamiento in vivo, y para el tratamiento de trastornos inducidos por el ovario en edades avanzadas ("fertilidad tardía"), y también para el tratamiento de los síntomas inducidos por la deficiencia de hormonas.

Los compuestos de esta invención también son apropiados para la terapia de enfermedades del ovario, tales como el síndrome de ovarios poliquísticos, el síndrome de POF (falla ovárica prematura) y los trastornos de la ovulación.

Finalmente, los compuestos de fórmula general I pueden usarse en conexión con moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) o raloxifeno, en particular, específicamente para su uso en la terapia de reemplazo de hormonas (HRT) y para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

Los estratrienos 8β -sustituidos de acuerdo con la invención también son apropiados como componentes individuales para el tratamiento de síntomas perimenopáusicos y posmenopáusicos, en particular, los calores, las alteraciones del sueño, la irritabilidad, los cambios de humor, la incontinencia, la atrofia vaginal y los trastornos mentales inducidos por la deficiencia de hormonas. Los estratrienos 8β -sustituidos anteriores también son apropiados para la sustitución de hormonas y la terapia de los síntomas inducidos por la deficiencia de hormonas en las disfunciones ováricas provocadas por cirugía, medicación, etcétera.

Además, los estratrienos 8β -sustituidos de acuerdo con la invención también pueden usarse para prevenir las enfermedades cardiovasculares, en particular, las

enfermedades vasculares, tales como la arteriosclerosis, la presión arterial elevada o la enfermedad cardíaca hipertensiva, y para prevenir las enfermedades neurodegenerativas inducidas por la deficiencia de hormonas, tales como la enfermedad de Alzheimer, así como las alteraciones de la memoria y la capacidad de aprendizaje inducidas por la deficiencia de hormonas.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse como ingredientes activos en preparaciones para tratar enfermedades inflamatorias y enfermedades del sistema inmune, particularmente enfermedades autoinmunes, tales como, por ejemplo, la artritis reumática, la esclerosis múltiple, el lupus, la enfermedad de Crohn y otras enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades inflamatorias de la piel, tales como la psoriasis, y también para tratar la endometriosis. A partir de la evidencia obtenida en modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias humanas, puede concluirse que los compuestos específicos para ER α pueden usarse para la prevención y el tratamiento de las enfermedades mencionadas con anterioridad (Heather, H.A.; Mol. Endocrinol. 21 de Enero de 2007, (1): 1-13. Epub. 23 de Marzo de 2006. Revisión).

Además, los compuestos son efectivos contra las enfermedades inflamatorias del sistema respiratorio, los

pulmones y los conductos bronquiales, tales como, p.ej., el asma.

La medicación es apropiada para la terapia y la profilaxis de enfermedades inducidas por la deficiencia de estrógeno en mujeres y hombres.

Los presentes compuestos también son apropiados para la prevención y la terapia de la hiperplasia de próstata. Además, los compuestos pueden usarse para la profilaxis y la terapia de disfunciones o enfermedades relacionadas con la edad en los seres humanos. En particular, pueden usarse para la prevención y el tratamiento de la reducción de los relacionada con la edad, donde los andrógenos pueden ser, por ejemplo, testosterona y DHEA, y también hormona de crecimiento.

La cantidad de un compuesto de fórmula general I que ha de administrarse fluctúa dentro de un rango amplio y puede abarcar cualquier cantidad eficaz. Sobre la base de la condición que ha de tratarse y el tipo de administración, la cantidad de compuesto que ha de administrarse puede ser de entre 0,01 $\mu\text{g/kg}$ y 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 0,04 $\mu\text{g/kg}$ y 1 mg/kg de peso corporal por día.

En los seres humanos, esto corresponde a una dosis de entre 0,8 μg y 8 g, preferiblemente entre 3,2 μg y 80 mg por día.

De acuerdo con la invención, una dosificación individual contiene entre 1,6 µg y 2000 mg de uno o más compuestos de fórmula general I.

Los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales de adición ácida son apropiados para la producción de composiciones y preparaciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o los agentes farmacéuticos contienen como ingredientes activos uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención o sus sales de adición ácida, opcionalmente en combinación con otras sustancias aceptables para el uso farmacológico o farmacéutico. La producción de los agentes farmacéuticos se realiza de una manera conocida, donde pueden emplearse coadyuvantes farmacéuticos conocidos y de uso común, así como otros vehículos y diluyentes de uso común.

Como vehículos y coadyuvantes son apropiados, por ejemplo, los recomendados o indicados en las siguientes referencias bibliográficas como coadyuvantes para fármacos, cosméticos y campos relacionados: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie (enciclopedia de química técnica de Ullman), Volumen 4 (1953), páginas 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Volumen 52 (1963), página 918 y siguientes, publicado por Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete (coadyuvantes para farmacia y campos relacionados); Pharm. Ind., Número 2,

1961, p. 72 y siguientes: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (diccionario de coadyuvantes para farmacia, cosmética y campos relacionados), Cantor KG, Aulendorf in Wiarttemberg, 1971.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, por ejemplo, por vía intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden implantarse en el tejido.

Para la administración oral son apropiadas las cápsulas, las píldoras, las tabletas, las tabletas recubiertas, etcétera. Además del ingrediente activo, las unidades de dosificación pueden contener un vehículo compatible con el uso farmacéutico, tal como, por ejemplo, almidón, azúcar, sorbitol, gelatina, lubricante, ácido silícico, talco, etcétera.

Para la administración parenteral, los ingredientes activos pueden disolverse o suspenderse en un diluyente compatible con el uso fisiológico. Como diluyentes muy comúnmente se usan los aceites, con o sin la adición de un solubilizador, un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante. Los ejemplos de aceites que pueden usarse incluyen aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de castor y aceite de sésamo. Los compuestos también pueden

usarse en forma de una inyección de depósito o una preparación implantable, la cual puede formularse de modo que sea posible una liberación demorada del ingrediente activo.

Como materiales inertes, los implantes pueden contener, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas tales como, por ejemplo, goma de silicona. Además, para la administración percutánea, los ingredientes activos pueden agregarse, por ejemplo, en un parche.

Para la producción de sistemas intravaginales (por ejemplo, anillos vaginales) o sistemas intrauterinos (por ejemplo, presarios, diafragmas, DIU, Mirena®) cargados con compuestos de fórmula general I para la administración local, son apropiados diversos polímeros, tales como, por ejemplo, polímeros de silicona, acetato de etilen vinilo, polietileno o polipropileno.

Para obtener una mejor biodisponibilidad del ingrediente activo, los compuestos también pueden formularse como clatratos de ciclodextrina. Para este propósito, los compuestos se hacen reaccionar con α , β o γ -ciclodextrina, o derivados de esta última (PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general I también pueden encapsularse con liposomas.

Métodos

Estudios de unión a receptores de estrógeno

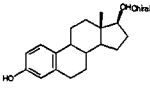
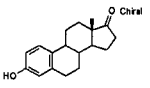
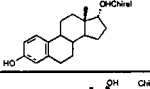
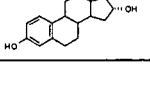
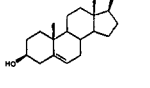
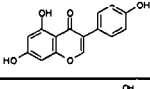
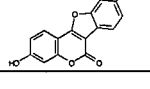
La afinidad de unión de los nuevos estrógenos selectivos se evaluó en experimentos de competición, con el uso de ^3H -estradiol como ligando, en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata y útero de rata. La preparación de citosol de próstata y la evaluación del receptor de estrógeno con citosol de próstata se realizó como se describe en Testas et al. (1981) (Testas, J. et al., 1981, *Endocrinology* 109: 1287-1289).

La preparación de citosol de útero de rata y la evaluación del receptor con citosol que contenía ER se llevaron a cabo básicamente como se describe en Stack y Gorski, (1985) (Stack, Gorski 1985, *Endocrinology* 117, 2024-2032) con algunas modificaciones, como se describe en Fuhrmann et al. (1995) (Fuhrmann, U. et al. 1995, *Contraception* 51: 45-52).

Las sustancias que se describen en la presente documentación tienen una mayor afinidad de unión por los receptores de estrógeno de próstata de rata que por los receptores de estrógeno de útero de rata. En este caso, se asume que $\text{ER}\beta$ predomina sobre $\text{ER}\alpha$ en próstata de rata, y que $\text{ER}\alpha$ predomina sobre $\text{ER}\beta$ en útero de rata. En la Tabla 1 se indica que la relación entre la unión a los receptores de la próstata y el útero coincide cualitativamente con el cociente de afinidad de unión relativa (REA) por $\text{ER}\beta$ humano y $\text{ER}\alpha$ de rata (de acuerdo con Kuiper et al, (1996),

Endocrinology 138: 863-870) (Tabla 1).

Tabla 1

Estrógeno	Estructura	hERα	hERβ	ERβ	Útero de	Próstata de	ER
		FBA*	FBA*	EFα	rata	rata	próstata.
					ER (RBA)	ER (RBA)	ER útero
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estrona		60	37	0,6	3	2	0,8
17α-estradiol		58	11	0,2	2,4	1,3	0,5
Estriol		14	21	1,5	4	20	5
5-androstendiol		6	17	3	0,1	5	50
Genisteína		5	36	7	0,1	10	100
Cumestrol		94	185	2	1,3	24	18

*Citado a partir de Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138; 863-870.

En la Tabla 2 se ilustran los resultados de uno de los derivados de 8β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol (compuesto 1: 8β-vinil-estra-1,3,5(10)-16α-fluoro-3,17-diol) de acuerdo con la invención. Se presentan a modo de referencia uno de los derivados de 8β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol (compuesto 2: 8β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol).

Tabla 2

Compuesto	Útero de rata ER (RBA)	Próstata de rata ER (RBA)	ER próstata/ER útero
8 β -vinil-estra- 1,3,5(10)-16 α - fluoro-3,17- diol (1)	1,7	167	98
8 β -vinil-estra- 1,3,5(10)- trien-3,17 β - diol (2)	0,7	63	90

El compuesto 1 de acuerdo con la invención, así como el compuesto 2, presenta una mayor afinidad de unión por el receptor de estrógeno de próstata de rata que por el receptor de estrógeno de útero de rata. El compuesto 1 es superior al compuesto 2 debido a una mayor afinidad de unión al receptor de estrógeno de próstata de rata y a una mejor disociación con relación a la unión al receptor de estrógeno en próstata de rata versus útero de rata.

Además, la posibilidad de predicción del sistema de prueba de ER de próstata versus ER de útero es confirmada por los estudios in vivo con relación a la acción con selectividad tisular. La sustancias con preferencia por ER de próstata presentan una disociación preferiblemente in vivo con relación a su acción en el ovario y el útero, así

como su acción en la glándula pituitaria, a favor de su acción sobre el ovario.

Estudios de la disociación de la acción en el útero y la glándula pituitaria

Los estudios relacionados con la acción en el crecimiento del útero y la ovulación (efecto indirecto mediante la influencia sobre la secreción de hormonas en la glándula pituitaria) se realizan en ratas hembra adultas (con un peso corporal de 220-250 g). Las sustancias se administran por vía subcutánea cuatro veces en cuatro días consecutivos. La primera administración se realiza en el momento de la menstruación. La autopsia se realiza un día después de la última administración. Se determina la cantidad de oocitos en las trompas de Falopio (efecto sobre la ovulación) y el peso del útero.

Mientras que el estradiol produce una inhibición de la ovulación y un incremento del peso del útero que dependen de la dosis, con una ED₅₀ de 0,004 mg/kg de peso corporal, la sustancia de acuerdo con la invención no ejerce ningún efecto sobre la glándula pituitaria y el peso del útero.

Estudios en el ovario

Los compuestos se evalúan in vivo en ratas juveniles hipofisectomizadas. En una modificación de este método de operación, a los animales se les administra un antagonista de la GnRH (Cetrorelix). Se examina si la

sustancia estimula la proliferación folicular (maduración) en el ovario. El peso del ovario es el parámetro a medir.

En cada caso, se asignan cinco animales (peso corporal: 40-50 g) al azar a los grupos de tratamiento. Los animales se alimentan ad libitum con una dieta convencional (altromina) en jaulas Makrolon, dentro de habitaciones con aire acondicionado, con un programa de iluminación de 12 horas de oscuridad y 12 horas de luz, y se les provee agua corriente acidificada para beber. Para la administración subcutánea, la sustancia de prueba y la sustancia control (estradiol E2) se disuelven en benzoato de bencilo/aceite de castor (1+4 v/v).

Las ratas hembra juveniles se hipofisectomizan el día 0 y se someten a un tratamiento subcutáneo (una administración por día) entre el día 1 y el día 4 con estradiol, el compuesto de acuerdo con la invención, o se someten a un tratamiento subcutáneo (una administración por día) con un vehículo (aceite de castor/benzoato de bencilo). En la versión modificada del método, se administran 0,5 mg/animal/día de Cetrorelix a los animales de forma simultánea con el compuesto de acuerdo con la invención o el vehículo y la sustancia control estradiol, a lo largo de cuatro días de tratamiento. En ambos casos, los animales se sacrifican 24 horas después de la última administración, y se determina el peso del ovario y las etapas foliculares.

Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una disociación clara de su acción en el ovario en comparación con su acción en el útero y su acción en la glándula pituitaria, y son muy apropiados para el tratamiento de la infertilidad femenina debido a su acción de estimulación folicular.

Producción de los compuestos de acuerdo con la invención

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención se producen como se describe en los ejemplos. Es posible obtener compuestos de fórmula general I adicionales con un procedimiento análogo, usando reactivos que son homólogos a los reactivos que se describen en los ejemplos.

La eterificación y/o la esterificación de los grupos hidroxilo libres se realizan de acuerdo con métodos que son conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes como estereoisómeros α, β en los átomos de carbono 16 y 17. En la producción de los compuestos de acuerdo con los procesos descritos, en la mayoría de los casos, los compuestos se acumulan como mezclas de los isómeros α, β correspondientes. Las mezclas pueden separarse, por ejemplo, por medio de procesos de cromatografía.

De acuerdo con la fórmula general I, ya puede haber sustituyentes posibles presentes en la forma final o en la forma de un precursor, aún en el producto inicial, que por

lo tanto es una estrona sustituida que ya corresponde al producto deseado para el uso final.

Los sustituyentes 17 también se introducen de acuerdo con procesos conocidos, mediante la adición nucleofílica del sustituyente deseado o un precursor reactivo de éste, y opcionalmente se someten a una acumulación adicional.

Los ésteres de estratrienos-ácidos carboxílicos 8β -sustituídos de acuerdo con la invención se producen a partir de los hidroxí esteroides correspondientes de manera análoga a procesos que también son conocidos (véanse, por ejemplo, Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen [ingredientes activos farmacéuticos, síntesis, patentes, solicitudes]; A. Kleemann, J. Engel', Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978, Arzneimittel, Fortschritte [agentes farmacéuticos, mejoras], 1972 a 1985; A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel (editores), VCH 1987, pp. 773-814).

Los sulfamatos de estratrieno de acuerdo con la invención están disponibles en formas que son conocidas en la técnica, y se obtienen a partir de los hidroxí esteroides correspondientes mediante la esterificación con cloruros de sulfamilo en presencia de una base (Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717 (1996)).

La acilación subsiguiente del grupo sulfamida resulta en los (N-acil)sulfamatos de acuerdo con la invención, para los cuales ya se han detectado ventajas farmacocinéticas en

el caso de la ausencia de un sustituyente 8 (véase DE 195 40 233 A1).

La esterificación regioselectiva de esteroides polihidroxilados con cloruros de sulfamilo N-sustituídos y no N-sustituídos se efectúa con la protección parcial de aquellos grupos hidroxilo que han de permanecer sin esterificar. Los éteres de sililo han probado ser grupos protectores con una reactividad selectiva que es apropiada para este propósito, ya que estos éteres de sililo son estables bajo las condiciones de la formación del sulfamato, y también porque el grupo sulfamato permanece intacto cuando los éteres de sililo se cortan nuevamente para regenerar el o los grupos hidroxilo residuales que aún subsisten en la molécula (Steroids 61, 710-717 (1996)). También será posible la producción de sulfamatos de acuerdo con la invención con uno o más grupos hidroxilo adicionales en la molécula, siempre que el material de partida consista en cetonas hidroxí-esteroides apropiadas. Primero, dependiendo del objetivo, se someten uno o más de los grupos hidroxilo presentes a una sulfamilación. Después, los grupos sulfamato pueden convertirse opcionalmente con un cloruro de acilo deseado, en presencia de una base, en los (N-acil)sulfamatos en cuestión. Los oxosulfamatos u oxo-(N-acil)sulfamatos ahora presentes se convierten por reducción en los hidroxisulfamatos o hidroxí-(N-acil)sulfamatos

correspondientes (Steroids 61, 710-717 (1996)). El borohidruro de sodio y el complejo de borano-sulfuro de dimetilo son apropiados como agentes reductores.

La introducción de sustituyentes variables en los anillos D del esqueleto de estratrieno, particularmente átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor) en el átomo de carbono 16, puede llevarse a cabo básicamente de acuerdo con las enseñanzas químicas que son conocidas por aquellos entrenados en la técnica, con las cuales se producen los derivados de estratrieno correspondientes que no están sustituidos en la posición 8 (véanse, entre otros Steroide (esteroides), L. F. Fieser, M. Fieser, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1961; Organic Reactions in Steroid Chemistry, J. Fried, J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, Nueva York, Cincinnati, Toronto, Londres, Melbourne, 1972; Medicinal Chemistry of Steroids, F. J. Zeelen, Elsevier, Amsterdam, Oxford, Nueva York, Tokio, 1990).

Los sustituyentes de acuerdo con la fórmula general I también pueden introducirse en la etapa de los estratrienos que ya están sustituidos en la posición 8, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Esto puede ser especialmente útil o necesario en el caso en que se realicen múltiples sustituciones en el compuesto final deseado.

Los procedimientos de síntesis característicos pero no

limitativos que son útiles para proporcionar patrones de sustitución representativos en el esqueleto de estrona, también en combinación con varios sustituyentes, pueden hallarse, por ejemplo, en C(1) J. Chem. Soc. (C) 1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(1) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 y J. Org. Chem. 60, 1995, 5316; C(9) DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perk, 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk. 1 1996, 1269; C(13 α) Mendeleev Commun. 1994, 187; C(14 β) Z. Chem. 23, 1983, 410.

Los ejemplos a continuación se usan para proveer una explicación más detallada de la invención. De forma análoga a la degradación de los grupos 8 β -vinilo, es posible obtener otros compuestos de fórmula general I con el uso de reactivos que son homólogos a los reactivos que se describen en los ejemplos.

La eterificación y/o la esterificación de los grupos hidroxilo libres se realizan de acuerdo con métodos que son conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Ejemplo 1: 8 β -vinil-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol

3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

7,3 g (23,5 mmol) de 3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(14)-trien-17-ona en 65 ml THF se agregan por goteo bajo argón a

30 ml de una solución 2 M de diisopropilamida de litio (64,0 mmol) en THF/heptano/etilbenzol, se enfría a -78°C y luego se agregan 16 ml (115,4 mmol) de trietilamina y 7,6 ml (54,9 mmol) de clorotrimetilsilano de manera consecutiva. Después, la mezcla de reacción se calienta hasta la temperatura ambiente en 1,5 horas, se lava con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con n-hexano. Las fases orgánicas recolectadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación al vacío. El producto de (3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10),16-trien-17-iloxi)-trimetilsilano en bruto obtenido (12 g de un residuo líquido amarillento) se usa sin una purificación adicional en el siguiente paso.

$R_f = 0,54$ (ciclohexano/acetato de etilo = 3/2)

6,8 g del producto de (3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10),16-trien-17-iloxi)-trimetilsilano en bruto se disuelven en 50 ml de cloruro de metileno en combinación con 5 g (15,9 mmol) de N-fluorodibencensulfonimida, y se mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente en ausencia de luz. Se agregan 25 ml de ácido clorhídrico 2 N, y la fase orgánica se separa y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas recolectadas se lavan con una solución de bicarbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio de forma consecutiva, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran al vacío. El producto

en bruto obtenido (8,43 g de un aceite amarillento-marrón) se purifica por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo = 19/1). De este modo se obtienen 1,65 g (38%, espuma incolora) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 2,08 g (51%, espuma incolora) de 3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0,96 (s, 3H; 18- CH_3), 3,76 (s, 3H; OMe), 5,01 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,05/5,18 (d, 1H; 16-H), 5,13 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,54 (dd, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,59 (d, 1H; 4-H), 6,69 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,15 (d, 1H; 1-H, 1-H).

**3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol y
3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol**

Se disuelven 1,65 g (5,0 mmol) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en una mezcla de 150 ml de THF y 150 ml de metanol, se enfría a 5°C, y se combina con 1,4 g (50,2 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante el calentamiento hasta alcanzar la temperatura ambiente, lo que se prolonga por 1,5 horas. Luego se agregan 10 ml de ácido acético, y la solución finalmente se seca al vacío. El residuo se disuelve nuevamente en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recolectan, se secan con sulfato de magnesio y se concentran al vacío.

El producto en bruto obtenido se separa por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/metil-ter-butil éter = 13/1). De acuerdo con este procedimiento, se obtienen 0,67 g (40%) de 3-metoxi-16 α -fluor-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol y 1,00 g (60%) de 3-metoxi-16 α -fluor-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en forma de una espuma incolora.

3-metoxi-16 α -fluor-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0,72 (s, 3H; 18-CH₃), 3,72 (d, 1H, 17-H), 3,75 (s, 3H; OMe), 4,90 (d, 1H; CH=CH₂), 5,04 (d, 1H; CH=CH₂), 5,14/5,28 (dd, 1H; 16-H), 5,51 (dd, 1H; CH=CH₂), 6,57 (d, 1H; 4-H), 6,67 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,16 (d, 1H; 1-H, 1-H).

3-metoxi-16 α -fluor-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 0,79 (s, 3H; 18-CH₃), 3,75 (s, 3H; OMe), 3,81 (d, 1H, 17-H), 4,82/4,95 (dd, 1H; 16-H), 4,89 (d, 1H; CH=CH₂), 5,06 (d, 1H; CH=CH₂), 5,51 (dd, 1H; CH=CH₂), 6,57 (d, 1H; 4-H), 6,68 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,15 (d, 1H; 1-H, 1-H).

16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Se agregan 690 mg (1,87 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio a una solución de 70 mg (0,21 mmol) de 3-metoxi-16 α -fluor-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 9 ml de cloruro de metileno bajo argón. La mezcla de reacción se enfría a -78°C, y luego se combina con 1,9 ml

(1,9 mmol) de una solución 1 M de tricloruro de boro en cloruro de metileno. La mezcla se agita por 0,5 horas a -78°C , finalmente se calienta hasta la temperatura ambiente y se fragua con agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa varias veces con cloruro de metileno y se recolectan las fases orgánicas, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se concentra al vacío.

El producto en bruto obtenido se separa por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo = 9/1). De acuerdo con este procedimiento, se obtienen 26 mg (39%) de 16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol $^1\text{H-NMR}$ (DMSO[D_6]): δ = 0,64 (s, 3H; 18- CH_3), 3,49/3,57 (t, 1H, 17-H), 4,70/4,84 (dd, 1H; 16-H), 4,85 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,98 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,14 (d, 1H, 17-OH), 5,46 (dd, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,37 (d, 1H; 4-H), 6,48 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 6,99 (d, 1H; 1-H, 1-H), 8,93 (s, 1H, 3-OH).

Ejemplo 2: 16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

Se agregan 295 mg (0,80 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio a una solución de 30 mg (0,09 mmol) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol en 4 ml de cloruro de metileno bajo argón. La mezcla de reacción

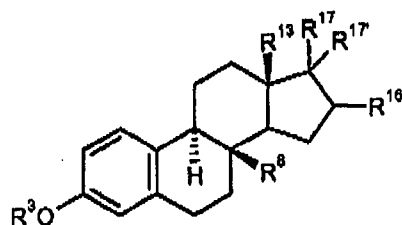
se enfría a -78°C , y luego se combina con 0,8 ml (0,8 mmol) de una solución 1 M de tricloruro de boro en cloruro de metileno. La mezcla se agita por 0,5 horas a -78°C , finalmente se calienta hasta la temperatura ambiente y se fragua con agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa varias veces con cloruro de metileno y se recolectan las fases orgánicas, se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se concentra al vacío.

El producto en bruto obtenido se separa por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo = 7/3). De acuerdo con este procedimiento, se obtienen 27 mg (94%) de 16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol.

16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0,63 (s, 3H; 18- CH_3), 3,51 (t, 1H, 17-H), 4,82 (d, 1H, 17-OH), 4,85 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,97 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,05/5,18 (dd, 1H; 16-H), 5,47 (dd, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,37 (d, 1H; 4-H), 6,48 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 6,99 (d, 1H; 1-H, 1-H), 8,97 (s, 1H, 3-OH).

Reivindicaciones

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8 β -sustituídos de fórmula general I



(I)

en donde los radicales R^3 , R^8 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$, independientemente unos de otros, tienen el siguiente significado:

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde

R^{18} representa un radical C_1 - C_6 -alquilo de cadena recta o cadena ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono(C_1 - C_8 -alquil) o di(C_1 - C_8 -alquil)amino, donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son iguales o diferentes, carboxilo, carboxialcoxilo, C_1 - C_{20} -acilo o C_1 - C_{20} -aciloxilo como sustituyentes;

un radical acilo $-C(=O)R^{19}$, donde R^{19} es una cadena recta o una cadena ramificada de un radical C_1-C_{10} -alquilo que está saturado o insaturado en hasta tres lugares, y que está parcialmente o completamente halogenado, o

R^{18} representa un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} , independientemente uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical C_1-C_5 -alquilo, un grupo $-C(=O)R^{23}$, donde R^{23} representa un radical C_1-C_{10} -alquilo no sustituido o sustituido, de cadena recta o cadena ramificada, que está saturado o insaturado en hasta tres lugares, y que está parcialmente o completamente halogenado, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, un radical C_4-C_{15} -cicloalquilalquilo con entre 3 y 7 átomos de carbono en la porción de cicloalquilo, y con una porción de alquilo de hasta 8 átomos de carbono, o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado independientemente entre metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltiol, metoxilo, etoxilo, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono(C_1-C_8 -alquil) o di(C_1-C_8 -alquil) amino, donde ambos grupos alquilo son iguales o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son iguales o diferentes, carboxilo, carboxialcoxilo, C_1-C_{20} -acilo o C_1-C_{20} -aciloxilo como

sustituyentes; o

junto con el átomo de N, forma un radical polimetilenimino con entre 4 y 6 átomos de carbono, o un radical morfolino,

R^8 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena recta o cadena ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono, que opcionalmente puede estar parcialmente o completamente fluorado,

R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,

R^{16} es un átomo de flúor en posición α ,

R^{17} y $R^{17'}$, en cada caso independientemente uno del otros, son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo; o

un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{18}RO-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$, donde en cada caso, R^{18} , R^{20} y R^{23} tienen el significado que se indica bajo R^3 .

2. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^8 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo.

4. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^{17} y $R^{17'}$ son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo.

5. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^8 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un átomo de

flúor y R^{17} y $R^{17'}$ son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo.

6. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^{17} y $R^{17'}$ son un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{19}SO_2-O-$, donde R^{18} y R^{19} tienen en cada caso el significado que se indica bajo R^3 .

7. Estratrienos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, a saber:

8 β -vinil-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

8 β -vinil-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

8 β -vinil-16 β -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

8. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, y también un vehículo compatible con el uso farmacéutico.

9. Uso de los compuestos de fórmula general I como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para medicamentos.

10. Uso de los compuestos de fórmula general I como se los define cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la producción de agentes farmacéuticos.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento de enfermedades y condiciones inducidas por la deficiencia de estrógeno en mujeres y hombres.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento de síntomas peri y posmenopáusicos.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento in vitro de la infertilidad femenina.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento in vivo de la infertilidad femenina.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la terapia de síntomas inducidos por la deficiencia de hormonas en una disfunción ovárica provocada por cirugía, medicación etcétera.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la terapia de reemplazo de hormonas (HRT).

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en combinación con moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), por ejemplo, raloxifeno.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la profilaxis y la terapia de la artritis reumática, la esclerosis múltiple y el lupus.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la profilaxis y la terapia de enfermedades intestinales inflamatorias, y en particular, la enfermedad de Crohn.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la profilaxis y la terapia de enfermedades inflamatorias de la piel, y en particular, la psoriasis.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la

profilaxis y la terapia de enfermedades cardiovasculares.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la profilaxis y la terapia de la arteriosclerosis, la presión sanguínea elevada y la enfermedad cardíaca hipertensiva.

23. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para la prevención y el tratamiento de la hiperplasia de la próstata.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en combinación con antiestrógenos y/o moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), para la profilaxis y la terapia de la hiperplasia de la próstata.

25. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, para tratamiento de enfermedades del sistema inmune.

26. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento de la endometriosis.

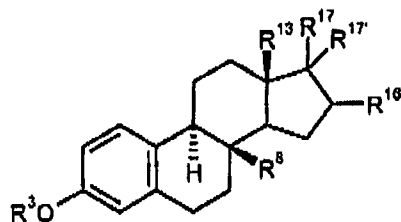
27. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento del cáncer de colon e intestino delgado.

28. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, para estimular el crecimiento del cabello.

**ESTRATRIENOS 8-BETA-SUSTITUIDOS COMO ESTRÓGENOS DE ACCIÓN
SELECTIVA**

RESUMEN

Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8 β -sustituidos de fórmula general I



(I).

su uso como ingredientes farmacéuticos activos que tienen una mayor afinidad in vitro por preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que por preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata, y que presentan una acción preferencial in vivo en el ovario en comparación con el útero, con su producción, su uso terapéutico, y con formas de administración que contienen los nuevos compuestos.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2002/059115
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV. C07J1/00 A61K31/565 A61P5/30		
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) C07J A61K A61P		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPC-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°
A	WO 01/77139 A (BOEHRING AG [DE]; PETERS OLAF [DE]; HILLISCH ALEXANDER [DE]; THIEME IN) 13 de octubre de 2001 (2001.10.03)	1-6
Y	página 1, párrafo 1; reivindicación 20; ejemplos 4, 7, 8, 11-13	7-29
————— —————/————— —————		
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 8 de enero de 2003		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 20/01/2003
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.O. 5218 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Watchorn, Peter

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional
		PCT/EP 2008/059115
C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
A	YOO JEONGSOO ET AL.: "Synthesis of an estrogen receptor beta-selective radioligand: 5-[F-18]Fluoro-(2R*,3S*)-2,5-bis(4-hydroxyphenyl)pentanenitrile and comparison of in vivo distribution with 16alpha-[F-18]Fluoro-17-beta-estradiol" JOURNAL OF MEDICINE CHEMISTRY, vol. 48, Nº 20, October 2005 (2005-10) páginas 6366-6378 XP002458224 ISSN: 0022-2623 página 6367, columna 1, párrafo 2 página 6369, columna 1, tabla 2	1-29
A	VANEROCHELIN HENRY ET AL.: "'Fluorine-18,16-beta-(intg luoro)estrogens: Systematic investigation of a new series of fluorine-18-labeled estrogens as potential imaging agents for estrogen-receptor-positive breast tumors" JOURNAL OF MEDICINE CHEMISTRY, vol. 36, Nº 11, 1993 páginas 1619-1629 XP002458226 ISSN: 0022-2623	1-6
Y	página 1621,; tabla II página 1622,; tabla V	7-28

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes				PCT/EP 2008/059115	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO 0177139 A	18-10-2001	AT 363487 T		15-06-2007	
		AT 302790 T		15-09-2005	
		AU 5834101 A		23-10-2001	
		AU 7394501 A		23-10-2001	
		BG 107173 A		30-05-2003	
		BR 0109983 A		25-02-2003	
		CA 2405177 A1		18-10-2001	
		CN 1433424 A		30-07-2003	
		CZ 20023382 A3		12-02-2003	
		DK 1272504 T3		01-10-2007	
		DK 1272505 T3		07-11-2005	
		EE 200200559 A		15-04-2004	
		WO 0177136 A1		18-10-2001	
		EP 1272504 A1		08-01-2003	
		EP 1272505 A1		08-01-2003	
		ES 2287127 T3		16-12-2007	
		ES 2245694 T3		16-01-2006	
		HR 20020892 A2		28-02-2005	
		HU 0300235 A2		28-07-2003	
		JP 3828423 B2		04-10-2006	
		JP 2003530403 T		14-10-2003	
		JP 2003534248 T		18-11-2003	
		JP 2008280355 A		20-11-2008	
		MX PA02010066 A		04-06-2003	
		NO 20024907 A		05-12-2002	
		NO 20024908 A		13-11-2002	
		NZ 543724 A		27-07-2007	
		PL 358667 A1		09-08-2004	
		SK 14621002 A2		04-03-2003	
		US 2003181829 A1		31-07-2003	
		US 2004029847 A1		12-02-2004	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 January 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/007454 A3

(51) International Patent Classification:

C07J 1/00 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/059115

(22) International Filing Date: 11 July 2008 (11.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07075600.2 12 July 2007 (12.07.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER
SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllersstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PETERS, Olaf
[DE/DE]; Langenhainer Strasse 3, 99891 Tabarz (DE).
BRAEUER, Nico [DE/DE]; Pauterallee 7a, 14612
Falkensee (DE). THIEME, Ina [DE/DE]; Siedlung 12,
07616 Graischau b. Bürgel (DE). PRELLE, Katja
[DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE). MUHN,
Hans-Peter [DE/DE]; Markgrafenstr. 61, 13465 Berlin
(DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich [DE/DE]; Raben-
str. 5a, 13505 Berlin (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA,
CH, CI, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HP, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LI,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SH, SI, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): APIPO (BW, GH,
GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HP, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

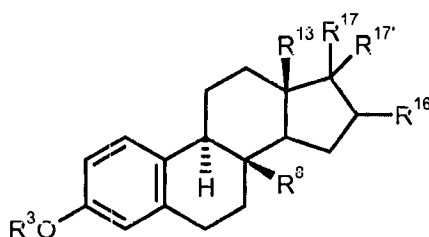
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:

5 March 2009

(54) Title: 8-BETA-SUBSTITUTED ESTRADIENES AS SELECTIVELY ACTIVE ESTROGENS



(I)

(57) Abstract: The invention refers to 8β-substituted extra-1,3,5(10)-triene derivatives of general formula (I), their use as pharmaceutical active ingredients, which have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations from rat prostate than to estrogen receptor preparations from rat uteri and in vivo a preferential action in the ovary in comparison to the uterus, their production, their therapeutic use and pharmaceutical dispensing forms that contain the new compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/059115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J1/00 A61K31/565 A61P5/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/77139 A (SCHERING AG [DE]; PETERS OLAF [DE]; HILLISCH ALEXANDER [DE]; THIEME IN) 18 October 2001 (2001-10-18)	1-6
Y	page 1, paragraph 1; claim 20; examples 4,7,8,11-13 ----- -/--	7-28



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2009

Date of mailing of the international search report

20/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentrean 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/059115

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOO JEONGSOO ET AL: "Synthesis of an estrogen receptor beta-selective radioligand: 5-[F-18]Fluoro-(2R*,3S*)-2,3-bis(4-hydroxy phenyl)pentanenitrile and comparison of in vivo distribution with 16 alpha-[F-18]Fluoro-17 beta-estradiol" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 20, October 2005 (2005-10), pages 6366-6378, XP002458224 ISSN: 0022-2623 page 6367, column 1, paragraph 2 page 6369, column 1; table 2	1-29
A	VANBROCKLIN HENRY F ET AL: "Fluorine-18 16-beta-(intg luoro)estrogens: Systematic investigation of a new series of fluorine-18-labeled estrogens as potential imaging agents for estrogen-receptor-positive breast tumors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 11, 1993, pages 1619-1629, XP002458225 ISSN: 0022-2623	1-6
Y	page 1621; table II page 1622; table V	7-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

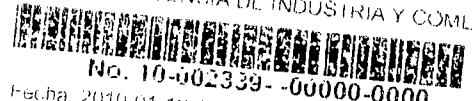
International application No

PCT/EP2008/059115

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0177139	A	13-10-2001	
		AT 363437 T	15-06-2007
		AT 302790 T	15-09-2005
		AU 5834101 A	23-10-2001
		AU 7394501 A	23-10-2001
		BG 107173 A	30-05-2003
		BR 0109983 A	25-02-2003
		CA 2406177 A1	18-10-2001
		CN 1433424 A	30-07-2003
		CZ 20023382 A3	12-02-2003
		DK 1272504 T3	01-10-2007
		DK 1272505 T3	07-11-2005
		EE 200200589 A	15-04-2004
		WO 0177138 A1	18-10-2001
		EP 1272504 A1	08-01-2003
		EP 1272505 A1	08-01-2003
		ES 2287127 T3	16-12-2007
		ES 2245694 T3	16-01-2006
		HR 20020892 A2	28-02-2005
		HU 0300335 A2	28-07-2003
		JP 3828423 B2	04-10-2006
		JP 2003530403 T	14-10-2003
		JP 2003534248 T	18-11-2003
		JP 2008280355 A	20-11-2008
		MX PA02010066 A	04-06-2003
		NO 20024907 A	05-12-2002
		NO 20024908 A	13-11-2002
		NZ 543724 A	27-07-2007
		PL 353667 A1	09-03-2004
		SK 14632002 A3	04-03-2003
		US 2003182829 A1	31-07-2003
		US 2004029847 A1	12-02-2004

104

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002339-00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:21:22 Dep: 2020 DIR NUL VASCR
Ita: 11 PATENTILYII Lve: 378 PASLNACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 103

	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

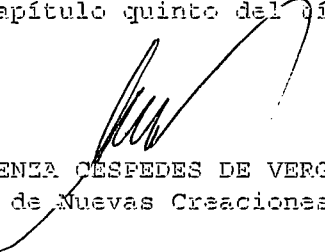
REFERENCIA	Radicación No.	10 2339
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/059115
	Fecha inicio fase nacional	12/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	 04760

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente anunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CAPMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 ABR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

106

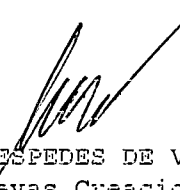
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	10 2339
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/059115
	Fecha inicio fase nacional	12/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>0 47 6 1</u>

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha
adpall

09 ABR. 2010