

PCT



Industria y Comercio

SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152259-00000-0000

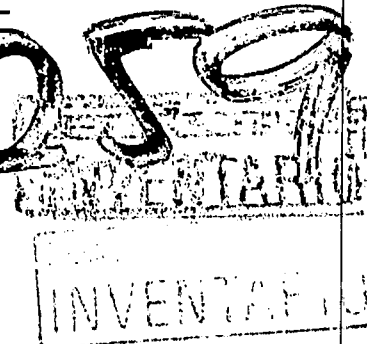
Fecha: 2010-12-02 16:50:15 Dep. 2020 DIF. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evg. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 68

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-152259

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION



TITULO: PREGN-4-EN -21,17-CARBOLACTONAS SUSTITUIDAS EN EL
ANILLO C, ASÍ COMO PREPARADOS FARMACÉUTICOS QUE LAS
CONTIENEN

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 02 Diciembre de 2010

P2010/000188

02-01-2011
N. Exm.



No. 10-152259-00000-0000

Fecha: 2010-12-02 10:50:15 Dep. 2010 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE VII Eje: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000188

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 173, 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: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

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 PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/003716 Fecha Mayo 26, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/146311 Fecha Diciembre 10, 2009

6

Título (54) PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONAS SUSTITUIDAS EN EL
ANILLO C, ASÍ COMO PREPARADOS FARMACÉUTICOS QUE LAS CONTIENEN

Clasificación Internacional (51) C07D 53/00, A61K 31/58, A61P 5/34, A61P 5/42,
A61P 5/28

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE	Junio 2, 2008	10 2008 026 793.7
SI ☒ NO ☐			

9

Comprobante de pago No. 10- Fecha Diciembre 02 de 2010

10

ANEXOS

2

☒

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 fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 06-0412750

☐

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). (IPRP)

☐

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.

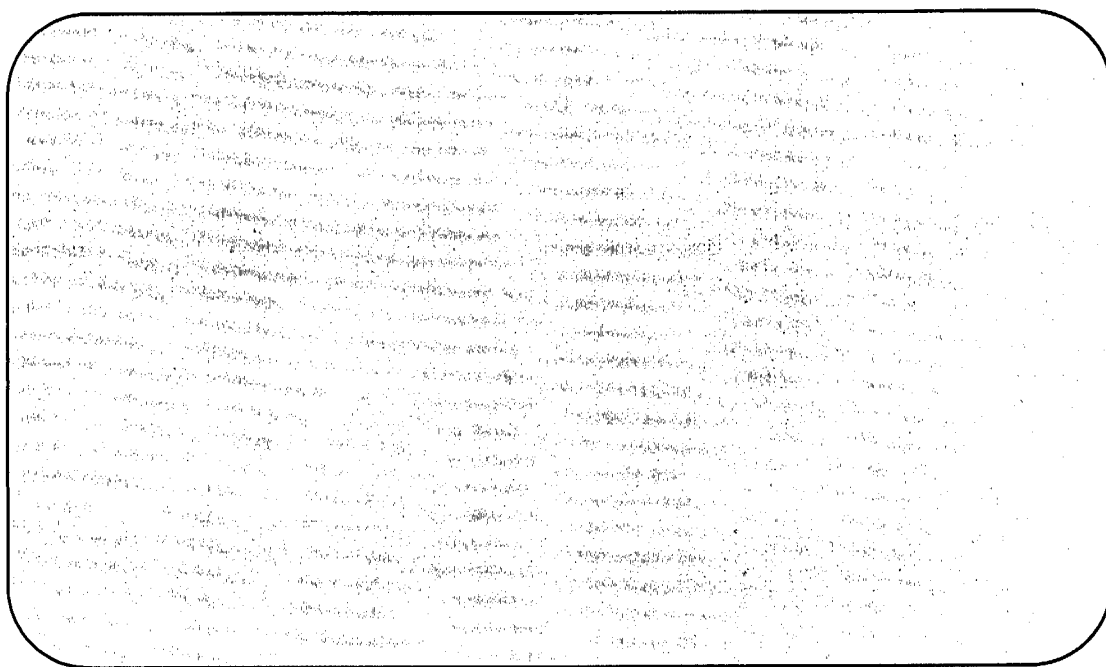
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario PCT/IB/306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

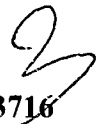
NOMBRE: J. IAN PAISBECK

FIPMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2009/003716



1. **Sven RING,**
Ziegenhainer Oberweg
3, 07749 Jena
Alemania
Nacionalidad: Alemana
2. **Rolf BOHLMANN,**
Kühler Weg 6 a, 14055 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana
3. **Joachim KUHNKE,**
Schulstr. 16, 14482 Potsdam
Alemania
Nacionalidad: Alemana
4. **Ludwig ZORN,**
Oslanderweg 45 a, 13509 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana
5. **Steffen BORDEN,**
Ackerstr. 80, 13355 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana
6. **Katja PRELLE,**
Laurinsteig 31, 13465 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152259-00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2010-12-02 10:56:15 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 66

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 102,799
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	396432632	02/12/2010	2,874,000.00

***** 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. _____

07)312117346



070312054713



13:51:46

\$20.00

12/03/2007

13:51:54

\$39.00

12/03/2007



N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Pomanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA, que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en éste protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



6

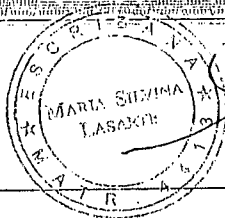
N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 gestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuado por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" -- 46
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Hoeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 172 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Hoeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes parti-
cipientes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.”.- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-

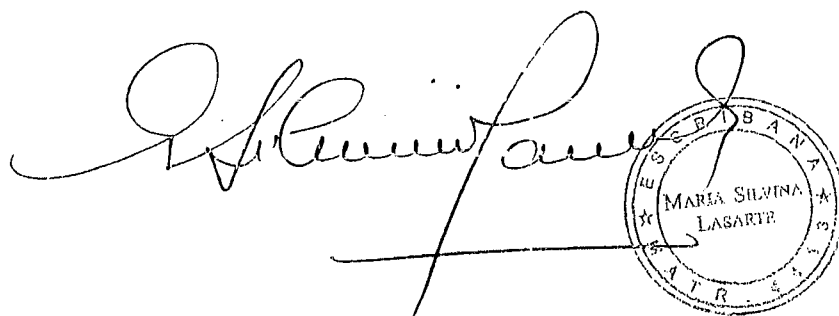


8

N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSEPEP. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 tro Notarial número 1788, a mi cargo. PAPA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25



The circular seal contains the text: MARIA SILVINA LASARTE, ATRIBUICION, and the number 1788.



N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

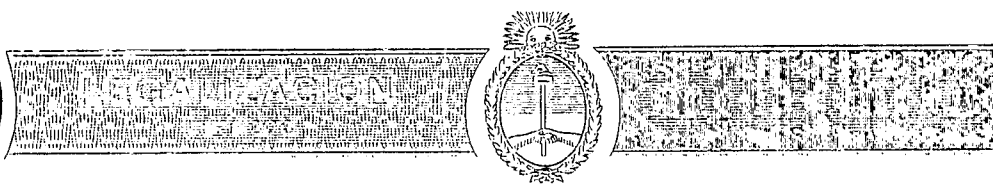
46

47

48

49

50



L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre

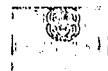
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENFIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO





REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES



10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

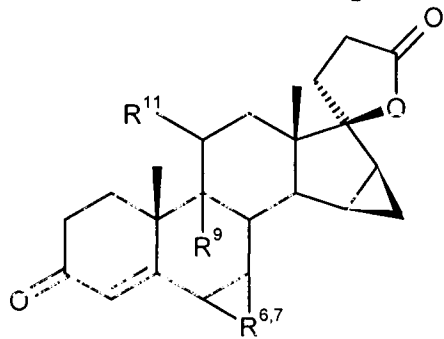
- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 10 de diciembre de 2009 (10.12.2009)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2009/146811 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/42 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61P 5/28 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2009/003716
(22) **Fecha de presentación internacional:** 26 de mayo de 2009 (26.05.2009)
(25) **Idioma de la presentación:** alemán
(26) **Idioma de la publicación:** alemán
(30) **Datos de la prioridad:**
10 2008 026 793.7 2 de junio de 2008 (2.06.2008) DE
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):**
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse
178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventores; e**
(75) **Inventores/Solicitantes (solamente para US):** **RING, Sven** [DE/DE]; Ziegenhainer
Oberweg 3, 07749 Jena (DE). **BOHLMANN, Rolf** [DE/DE]; Kühler Weg 6 a, 14055
Berlin (DE). **KUHNKE, Joachim** [DE/DE]; Schulstr. 16, 14482 Potsdam (DE).
ZORN, Ludwig [DE/DE]; Osianderweg 45 a, 13509 Berlin (DE). **BORDEN, Steffen**
[DE/DE]; Ackerstr. 80, 13355 Berlin (DE). **PRELLE, Katja** [DE/DE]; Laurinsteig 31,
13465 Berlin (DE).
(74) **Representante común:** **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELL-**
SCHAFT; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no 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) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publicado: con el informe de búsqueda internacional

- (54) **Título:** PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONAS SUSTITUIDAS EN EL ANILLO
C, ASÍ COMO PREPARADOS FARMACÉUTICOS QUE LAS CONTIENEN

(57) **Resumen:**

La presente invención se refiere a pregn-4-en-21,17-carbolactonas sustituidas en el anillo C de la fórmula general I



fórmula I

en donde

$R^{6,7}$ es un metileno en posición α o β y

R^9 es un átomo de hidrógeno y R^{11} es un átomo de bromo, cloro o flúor, o

R^9 y R^{11} son juntos un enlace.

Los nuevos compuestos son antimineralocorticoides gestagénicos.

3

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Dezember 2009 (10.12.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/146811 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/42 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61P 5/28 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)

Ackerstr. 30, 13355 Berlin (DE). PRELLE, Katja
[DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/003716

(74) Anwalt: BAYER SCHERING PHARMA AKTIEN-
GESELLSCHAFT; Law & Patents, Patents & Licensing,
51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2009 (26.05.2009)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BF, BW, BY,
BZ, CA, CH, CI, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GE, GF, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LI, LT, LU, LV, 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, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2008 026 793.7 2. Juni 2008 (02.06.2008) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIEN-
GESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 173, 13353 Ber-
lin (DE).

(72) Erfinder; und

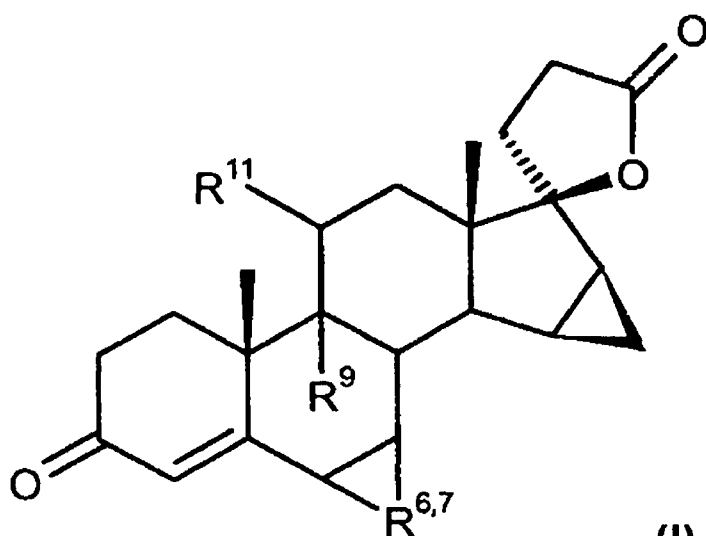
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RING, Sven [DE/DE];
Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). BOHL-
MANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin
(DE). KUHNKE, Joachim [DE/DE]; Schulstr. 16, 14432
Potsdam (DE). ZORN, Ludwig [DE/DE]; Oelanderweg
45a, 13309 Berlin (DE). BORDEN, Steffen [DE/DE];

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), europäisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), GAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GU, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: C-RING-SUBSTITUTED PREGN-4-ENE-21,17-CARBO-LACTONE, AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
COMPRISING THE LATTER

(54) Bezeichnung: C-RING-SUBSTITUIERTE PREGN-4-EN-21,17-CARBO-LACTONE, SOWIE DIESE ENTHALTENDE
PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE



(I)

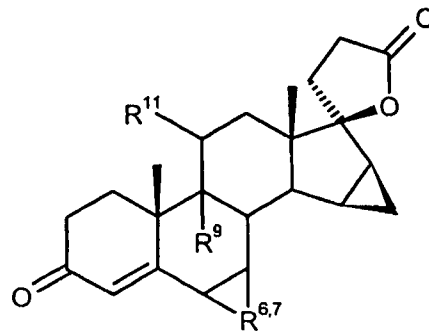
(57) Abstract: The present invention re-
lates to C-ring-substituted pregn-4-
ene-21,17-carbolactones of the general
formula I in which R^{6,7} is an α- or β-me-
thylene and R⁹ is a hydrogen atom and
R¹¹ is a bromine, chlorine or fluorine
atom or R⁹ and R¹¹ together are a bond.
The novel compounds are gestagenic an-
timineralocorticoids.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Erfindung betrifft C-Ring-substituierte
Pregn-4-en-21,17-carbolactone der allge-
meinen Formel I worin R^{6,7} ein α- oder β-
ständiges Methylen und R⁹ ein Wasser-
stoffatom und R¹¹ ein Brom-, Chlor- oder
Fluoratom oder R⁹ und R¹¹ gemeinsam
eine Bindung bedeuten. Die neuen Ver-
bindungen sind gestagene Antimineralo-
kortikoide.

WO 2009/146811 A1

C-Ring-substituierte Pregn-4-en-21,17-carbolactone, sowie diese enthaltende pharmazeutische Präparate

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft C-Ring-substituierte Pregn-4-en-21,17-carbolactone der allgemeinen Formel I



Formel I

worin

- 10 $R^{6,7}$ ein α - oder β -ständiges Methylen und
 R^9 ein Wasserstoffatom und R^{11} ein Brom-, Chlor- oder Fluoratom oder
 R^9 und R^{11} gemeinsam eine Bindung

bedeuten.

15

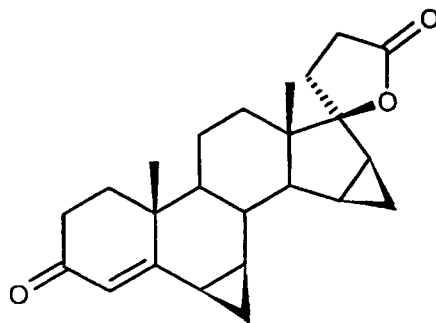
Das Wasserstoffatom R^9 befindet sich vorzugsweise in der α -Position.
 Das Halogenatom R^{11} befindet sich vorzugsweise in der β -Stellung.

- 20 Als Halogenatom R^{11} sind ein Fluor- oder Chloratom bevorzugt; ein Fluoratom ist besonders bevorzugt.

Nachstehend genannte Verbindungen sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt:

- 25 11 β -Chlor-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton
 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton
 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton
 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton

Drospirenon (6 β ,7 β -15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton) ist ein neues Gestagen, welches beispielsweise in dem oralen Kontrazeptivum YASMIN[®] und dem Präparat ANGELIQ[®] zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden enthalten ist. Aufgrund seiner vergleichsweise geringen Affinität zum Gestagenrezeptor und seiner vergleichsweise hohen Ovulationshemmdosis ist



Drospirenon

- 10 Drospirenon in YASMIN[®] in der relativ hohen täglichen Dosis von 3 mg enthalten. Drospirenon zeichnet sich dadurch aus, daß es zusätzlich zur gestagenen Wirkung über aldosteronantagonistische (antimineralcorticoide) sowie antiandrogene Wirkung verfügt. Diese beiden Eigenschaften machen das Drospirenon in seinem pharmakologischen Profil dem natürlichen Gestagen Progesteron sehr ähnlich, welches aber anders als das
- 15 Drospirenon nicht ausreichend oral bioverfügbar ist.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die in vivo über höhere gestagene Potenz als das Drospirenon verfügen sollen. Dies soll sich letztlich in einer geringeren täglichen Dosierung manifestieren und zu einem
- 20 geringeren Substanzbedarf an aktiver Verbindung führen.
- Die durch die vorliegende Erfindung zur Verfügung zu stellenden Verbindungen sollen außerdem in vivo über antimineralcorticoide Wirkung verfügen, die höchstens so hoch wie die des Drospirenon, vorzugsweise aber geringer als diese ist.
- Weiterhin sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen schwächer antiandrogen wirksam sein als das Drospirenon.
- 25 Schließlich sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen über hohe metabolische Stabilität verfügen.

S

Verbindungen, die im Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte eine vielfach höhere Wirksamkeit als das Drospirenon und zum Mineralcorticoidrezeptor aus Rattennierenhomogenat eine dem Drospirenon vergleichbare Aktivität aufweisen, gehen aus der WO2006072467 hervor. Es handelt sich dabei um 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactone.

Verbindungen, die in vitro über ein weniger dissoziiertes Profil als das Drospirenon hinsichtlich ihrer Bindung an den Progesteron- und Mineralcorticoidrezeptor verfügen, sind in der WO2008000521 beschrieben. Es handelt sich dabei um 18-Methyl-19-nor-androst-4-en-17,17-spiroether.

Ein Verfahren zur Herstellung von 3-Oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonen durch die metallfreie Oxidation von 17-(3-Hydroxypropyl)-3,17-dihydroxyandrostanen ist in der EP 1 746 101 A1 beschrieben. Eine pharmakologische Aktivität generell geht für diese Carbolactone aus der EP 1 746 101 A1 nicht hervor. Als konkrete Verbindung ist lediglich 6 β ,7 β -15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton (Drospirenon) genannt. 11-Halogen- sowie 9,11-Dehydroverbindungen sind spezifisch nicht gezeigt.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch die Bereitstellung der hier beschriebenen C-Ring-substituierte Pregn-4-en-21,17-carbolactone der allgemeinen Formel I gelöst. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I (und insbesondere die des Beispiels 1 und 2) zeichnen sich durch ein verbessertes Wirkprofil aus..

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch überraschend starke gestagene Wirksamkeit aus und sind im Schwangerschaftserhaltungs-Test an der Ratte nach subcutaner Applikation stark wirksam.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verfügen über stärkere gestagene Wirksamkeit bei gleichzeitiger schwächerer Bindung an den Androgenrezeptor als das Drospirenon.

Es wurde außerdem gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Kalium-retinierende, natriuretische (antimineralcorticoide) Wirkung in adrenaletomierten Ratten zeigen.

Aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit können die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I allein oder in Kombination mit Estrogen in pharmazeutischen Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden.

5

So können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel alleine, d. h. ohne Estrogen, zu Herstellung von sogenannten POPs (Progestone Only Pill) verwendet werden. Solche POPs sind auf Basis anderer Verbindungen mit gestagener Wirksamkeit bereits bekannt, beispielsweise auf Basis des Gestagens Levonorgestrel in Form des Produktes Microlut® (28 tägliche Dosierungseinheiten enthaltend jeweils 30 µg Levonorgestrel).

10

15

Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie.

20

Den erfindungsgemäßen Verbindungen stehen aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit weitere Verwendungsmöglichkeiten offen, wie diese gemeinhin für Gestagene bekannt sind, so zum Beispiel die Behandlung schwerer Blutungsstörungen, beispielsweise von Menorrhagien und Metrorraghien, Behandlung der Corpus Luteum Insuffizienz, d. h. Behandlung eines drohenden Aborts, Behandlung der Pubertas tarda und Behandlung von Zuständen, die eine Gestagensubstitution angezeigt erscheinen lassen.

25

Zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung gehören daher auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

30

Erfindungsgemäß sind diejenigen pharmazeutischen Präparate bevorzugt, die 6β,7β;15β,16β-Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17β-carbolacton oder 6β,7β;15β,16β-Dimethylen-11β-fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17β-carbolacton als Wirkstoff enthalten.

Zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Kombinationspräparate, die neben einer Verbindung der allgemeinen Formel I und dem pharmazeutisch verträglichen Träger ein Estrogen enthalten.

16

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen in Kontrazeptionspräparaten soll 0,01 bis 5 mg, vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag betragen.

Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 0.1 bis 20 mg.

5

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

- 10 Als Estrogene in den erfindungsgemäßen Kombinationspräparaten zur Kontrazeption kommen Estradiol sowie synthetische Estrogene, vorzugsweise Ethinylestradiol, aber auch Mestranol in Betracht.
Außerdem können Ester des Estradiols, hiervon insbesondere das Estradiolvalerat oder auch das -benzoat verwendet werden.

15

Das Estrogen wird in einer täglichen Menge verabfolgt, die in ihrer estrogenen Wirkung der von 0.01 bis 0.04 mg Ethinylestradiol entspricht. Ethinylestradiol selbst wird in einer täglichen Menge von 0.01 bis 0.04 mg in derartigen Kontrazeptionspräparaten verwendet.

20

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung prä-, peri- und postmenopausaler Beschwerden sowie in Präparaten für die Hormon-Substitutionstherapie (HRT) eingesetzt werden.

Als Estrogene in derartigen Präparaten für die Hormon-Substitutionstherapie kommen in
25 erster Linie natürliche Estrogene zur Anwendung, vor allem das Estradiol oder dessen Ester, beispielsweise Estradiolvalerat oder auch konjugierte Estrogene (CEEs = Conjugated Equine Estrogens), wie sie beispielsweise im Präparat PREMARIN® enthalten sind.

- 30 Neuerdings wurde auch beschrieben, Folsäure (WO 99/53910) oder 5-Methyl-6-(S)-tetrahydrofolate, und von diesen insbesondere das Calciumsalz der 5-Methyl-6-(S)-tetrahydrofolsäure (Metafolin®; WO 2006/120035) in Präparate für die Kontrazeption oder die Hormon-Substitutionstherapie einzuarbeiten.

Entsprechende stabile Formulierungen von Tetrahydrofolaten mit einem Gestagen alleine und vor allem mit einem Gestagen und mit einem Estrogen sind in der WO 2008/003432 beschrieben.

Im Falle von Präparaten für die Kontrazeption dient die Folsäure oder die Tetrahydrofolatkomponente der Vorbeugung von Missbildungen des heranreifenden Foetus. Erstrangig geht es dabei um die Vermeidung von NTDs (Neural Tube Defects; Neuralrohrdefekte) im Neugeborenen, einer schwerwiegenden körperlichen Missbildung.

Es liegt im Rahmen der vorliegenden Erfindung, die erfindungsgemäßen, neuen Gestagene analog wie es in den vorstehenden Veröffentlichungen für bereits bekannte Gestagene beschrieben ist, einzusetzen.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Sollen die neuen Verbindungen, alleine oder zusammen mit einem Estrogen, gemeinsam mit Folsäure oder mit einem 5-Methyl-6-(S)-tetrahydrofolat verwendet werden, lassen sich entsprechende Formulierungen herstellen, wie es für bereits bekannte Gestagene in den vorstehenden Veröffentlichungen beschrieben ist.

Für die bevorzugte *orale* Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Substanzen in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren.

Ebenso lassen sich die neuen Verbindungen, alleine oder gemeinsam mit einem Estrogen in ein den Wirkstoff oder die Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum freisetzendes

Verabreichungssystem, beispielsweise ein intrauterines System (IUS), einen Intravaginalring (IVR) oder in ein unter die Haut zu implantierendes System einarbeiten, woraus sie nach dessen Einsetzung in den Uterus, die Vagina oder der Implantation unter die Haut allmählich freigesetzt werden.

5

Pharmakologie

Gestagene Wirkung in ovariectomierten Ratten:

10

Die gestagene Wirkung wurde bestimmt wie bei Muhn et al. (Muhn, P., Krattenmacher, R., Beier, S., Elger, W., and Schillinger, E. (1995). Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. Contraception 51, 99-110) beschrieben.

15

Dabei wird die Fähigkeit der Verbindungen untersucht, in ovariectomierten Tieren, die über keine eigene Progesteronsynthese mehr verfügen, das fehlende Progesteron zu kompensieren und die Schwangerschaft aufrechtzuerhalten („Schwangerschaftserhaltung“).

20

Weibliche Tiere bei einem Gewicht von 200-230 g wurden verpaart. Die Tiere wurden am Tag 8 post coitum (p.c.) ovariectomiert und mit 5 µg/kg/d Estron behandelt. Die zu testenden Verbindungen wurden in verschiedenen Konzentrationen (3, 10, 30 mg/kg/d) gegeben. Die Behandlung wurde am Tag 8 p.c. begonnen und über 6 Tage fortgesetzt.

Auswertung:

25

Einen Tag nach der letzten Behandlung wurden die Tiere autopsiert. Der Schwangerschaftserhaltungsgrad wurde berechnet durch Teilung der Zahl der lebenden Föten durch die Zahl der nachweisbaren Implantationsstellen. Ausschlaggebend für die Einschätzung eines Fötus als lebend war das Vorhandensein eines schlagenden Herzens. Keine erkennbaren Implantationsstellen (ovariectomierte Kontrollen) wurde definiert als 0% Schwangerschaftserhaltung.

30

Die ED50 (Konzentration, bei der der halbmaximale Effekt auftritt) wurde bestimmt als Maß für die gestagene Potenz.

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen über eine gestagene Potenz verfügen, die bis zu viermal höher liegt als die gestagene Wirkung von Drospirenon.

5

	ED ₅₀
Drospirenon	10 mg/kg/d
Verbindung des Bsp. 1	2.9 mg/kg/d
Verbindung des Bsp. 2	3.4 mg/kg/d

Tabelle 1: Gestagene Wirkung der Verbindungen im Schwangerschaftserhaltungstest.

Gestagene Wirkung in ovariectomierten Ratten, Korrelation von pharmakokinetischen Werten und pharmakodynamischen Effekten

10

Um den Unterschied in ihrer gestagene Potenz präziser zu beschreiben, wurden in einem modifizierten Schwangerschaftserhaltungsversuch zusätzlich zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben zur Bestimmung pharmakokinetischer Parameter entnommen. Der Vorbehandlung der Ratten erfolgte dabei wie in vorstehendem Versuch beschrieben. Ein Physiologie-basiertes Pharmakokinetik-Modell wurde entwickelt unter Verwendung der Programme PK-SIM version 4.0.1 (Bayer Technology Services, Leverkusen, Deutschland), GastroPlus version 5.2 (Simulations Plus, Inc., Lancaster, CA, USA) und WinNonlin® Professional (version 5.2, Pharsight Corp., Mountain View, CA, USA).

15

Die AUC (Fläche unter der Kurve des Zeit-Konzentrationsverlaufes), die während des Experiments erreicht wurde, wurde in Bezug gesetzt zum gemessenen pharmakologischen Effekt, d.h. der erreichten Schwangerschaftserhaltung. Das Modell erlaubte so die Abschätzung von AUC₅₀ Werten.

20

Ein statistisch signifikanter Unterschied der gestagene in vivo-Potenzen zwischen Drospirenon und den erfindungsgemäßen Verbindungen wurde gefunden mit mehr als 6-fach niedrigeren AUC₅₀ Werten für die erfindungsgemäßen Verbindungen.. Basierend auf der Beziehung zwischen systemischer Exposition und Wirkungm wurde die AUC in Blut berechnet, die erforderlich ist, um 80% Schwangerschaftserhaltung im Rattenmodell zu erreichen (Tabelle 2).

25

30

	AUC (Blut, kalkuliert) in Ratten erforderlich für 80% Schwangerschaftserhaltung
Drospirenon	1346 (µg*h/L)
Verbindung des Bsp. 1	210 (µg*h/L)

Tabelle 2: Erforderliche Exposition zur Erreichung der Schwangerschaftserhaltung (kalkuliert)

5

Antimineralocorticoide Wirkung der Verbindungen in adrenaletomierten Ratten (Diureseversuche)

Die antimineralocorticoide Wirkung der Verbindungen wurde bestimmt wie bei Losert et al. (Losert, W., Casals-Stenzel, J., and Buse, M. (1935). Progestogens with antimineralocorticoid activity. Arzneimittelforschung 35, 459-471) beschrieben.

Männliche Tiere mit einem Gewicht von 180-200g wurden 5 Tage vor dem Experiment adrenaletomiert und mit Glukokortikoiden substituiert. Am Tag 5 nach der Adrenaletomie wurde ein Diureseexperiment durchgeführt. Den Tieren wurde eine kontinuierliche Infusion isotoner NaCl Lösung plus 5 % Glucose i.v. appliziert. Durch die gleichzeitige Gabe von 1 µg/kg/h d-Aldosteron wurde ein konstanter mineralocorticoider Effekt erzielt, erkennbar an Natriumretention und Kaliurese. Die Testverbindungen wurden in verschiedenen Dosierungen (3, 10 und 30 mg/kg) s.c. appliziert, und die Aufhebung der Aldosteron-induzierten Natriumretention zeigt einen antimineralocorticoiden Effekt an.

20

Auswertung:

Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten und stündlich Urinfraktionen gesammelt. Die Natrium- und Kaliumionenkonzentration im Urin wurde durch ein flammenphotometrisches Verfahren bestimmt, und daraus der Na/K Quotient berechnet. Die Na/K Quotienten wurden über die Zeit aufgetragen und die Fläche unter der Kurve [AUC] bestimmt.

25

Die ED₅₀ (Konzentration, bei der der halbmaximale Effekt auftritt) wurde bestimmt als Maß für die antimineralocorticoide Potenz.

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen etwa halb so stark bis etwa gleich stark antimineralcorticoid wirksam sind wie Drospirenon.

	ED ₅₀
Drospirenon	6.7 mg/kg
Verbindung des Bsp. 1	5.9 mg/kg/d
Verbindung des Bsp. 2	12.36 mg/kg/d

Tabelle 3: Antimineralocorticoide Wirkung der Verbindungen im Diureseversuch.

Antiandrogene Wirkung der Verbindungen *in vitro* im Antiandrogen-
Transaktivierungstest:

Die antiandrogene Wirkung wurde wie bei Schneider et al. beschrieben durchgeführt (Schneider K., Graf E., Irran E., Nicholson G., Stainsby F. M., Goodfellow M., Borden S. A., Keller S., Süßmuth R. D. und Fiedler H. P. (2008) Bendigoles A~C, New Steroids from *Gordonia australis* Acta 2299, J. Antibiotics (Tokyo) 61 (6), 356 -364).

Zur Kultivierung der für den Test verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium RPMI (PAA, #E15-49) mit 10% FCS, 200 mM L-Glutamin, 100 U / 100 µg/ml Penicillin/Streptomycin verwendet. Reporter-Zelllinien (PC3 Zellen stabil transfiziert mit humanem Androgenrezeptor (hAR) sowie einem Reporterkonstrukt, das die Luciferase unter der Kontrolle eines androgen-responsiven Promotors (MMTV) enthält) wurden in einer Dichte von 4 x 10⁴ Zellen pro Vertiefung in weißen, undurchsichtigen Gewebekulturplatten mit jeweils 96 Vertiefungen angezüchtet (Perkin Elmer, #P12-106-017) und in Kultivierungsmedium mit 3 % DCC-FCS (Aktivkohle behandeltes Serum, zur Entfernung im Serum enthaltener störender Komponenten) gehalten. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden acht Stunden später zugegeben, und die Zellen wurden mit den Verbindungen 16 Stunden lang inkubiert. Die Versuche wurden dreifach ausgeführt. Am Ende der Inkubation wurde das Effektor enthaltende Medium entfernt und durch Lysis-Puffer ersetzt. Nachdem Luciferase-Assay-Substrat (Promega, #E1501) zugegeben worden war, wurden die Platten mit den 96 Vertiefungen dann in ein Mikroplatten-Luminometer (Pherastar, BMG labtech) eingeführt, und die Lumineszenz wurde gemessen. Die IC₅₀-Werte wurden unter Verwendung einer Software zur Berechnung von Dosis-

19

Wirkungsbeziehungen ausgewertet. Die Efficacy gibt die Prozent des Maximaleffekts im Vergleich zum Maximaleffekt eines Referenzantiandrogens (Hydroxyflutamid) an.

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen *in vitro* schwächer antiandrogen wirksam sind als Drospirenon.

	IC ₅₀ [µM]	Efficacy
Drospirenon	0.12	40.3
Verbindung des Bsp. 1	0.24	19.3
Verbindung des Bsp. 2	0.16	31.9

Tabelle 4: Antiandrogene Wirkung der Verbindungen im Transaktivierungstest.

Antiandrogene Wirkung der Verbindungen in orchidektomierten Ratten (Hershberger):

Die antiandrogene Wirkung der Verbindungen wurde bestimmt wie bei Muhn et al. beschrieben (Muhn, P., Krattenmacher, R., Beier, S., Elger, W., and Schillinger, E. (1995). Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. Contraception 51, 99-110).

Dabei wird die Eignung der Verbindungen getestet, bei jungen, männlichen, kastrierten und androgensubstituierten Ratten das androgenabhängige Wachstum von Prostata, Samenblase und M. levator ani zu inhibieren.

Hierfür werden junge Ratten zunächst kastriert. Acht Tage nach der Orchidektomie erhalten die Tiere für sieben Tage 1 mg/kg/Tag Testosteronpropionat (TP) s.c. allein oder in Kombination mit den Testsubstanzen (10 mg/kg/Tag).

Am Tag 15 nach der Orchidektomie werden die Tiere getötet und Prostata, Samenblase und M. levator ani werden präpariert und das relative Feuchtgewicht bestimmt. Das inhibierte androgeninduzierte Wachstum dient als Maß für die antiandrogene Wirkung der Testsubstanz. Der antiandrogene Effekt wurde umgerechnet in Prozent Inhibition, mit vollem Effekt (100% Inhibition) bei einem Prostatagewicht entsprechend der Vehikellkontrolle, und 0% Inhibition bei einem Prostatagewicht entsprechend der TP Behandlung.

	Antiandrogener Effekt (% Inhibition)
Drospirenon	22.5%
Verbindung des Bsp. 1	< 0%
Verbindung des Bsp. 2	3.8 %
Cyproteronacetat	73.1 %

Tabelle 5: Antiandrogene Wirkung der Verbindungen in orchidektomierten Ratten

In Übereinstimmung mit ihrem klinischen Profil wurde gefunden, dass Cyproteronacetat einen starken antiandrogenen Effekt zeigt und Drospirenon einen geringeren, aber deutlichen antiandrogenen Effekt. Im Gegensatz dazu wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen keinen antiandrogenen Effekt zeigen.

Antiandrogene Wirkung der Verbindungen in orchidektomierten Ratten, Untersuchung der Genexpression

Als Modifikation des oben beschriebenen Hershberger Assays wurden zusätzlich Tiere 24 Stunden nach der ersten Behandlung (1 mg/kg TP, 10 mg/kg Testsubstanz) getötet und Prostatagewebe sofort nach der Autopsie schockgefroren und danach zur mRNA Isolation eingesetzt. Durch ein quantitatives PCR-Verfahren (TaqMan) wurde die Induktion (x-facher Induktionsfaktor) von androgen-stimulierten Genen, unter anderen der Steroidbiosynthese (z.B. IDI1, NM_004508.2), als Maß für die androgene Wirkung von TP bzw. deren Inhibition durch die erfindungsgemäßen Verbindungen untersucht. Die Inhibition wurde in % Inhibition umgerechnet mit voller Inhibition (100%) bei einem Induktionsfaktor von 1, und 0% Inhibition bei einem Induktionsfaktor von TP.

	x-fache Induktionsfaktor von IDI1 mRNA nach TP-Gabe,	Antiandrogener Effekt (% Inhibition)
Kontrolle (TP)	7.07	0 %
TP + DRSP	5.39	27 %
TP + Bsp. 1	7.89	< 0 %
TP + CPA	1.53	91 %

TP = Testosteronpropionat; DRSP = Drospirenon; CPA = Cyproteronacetat

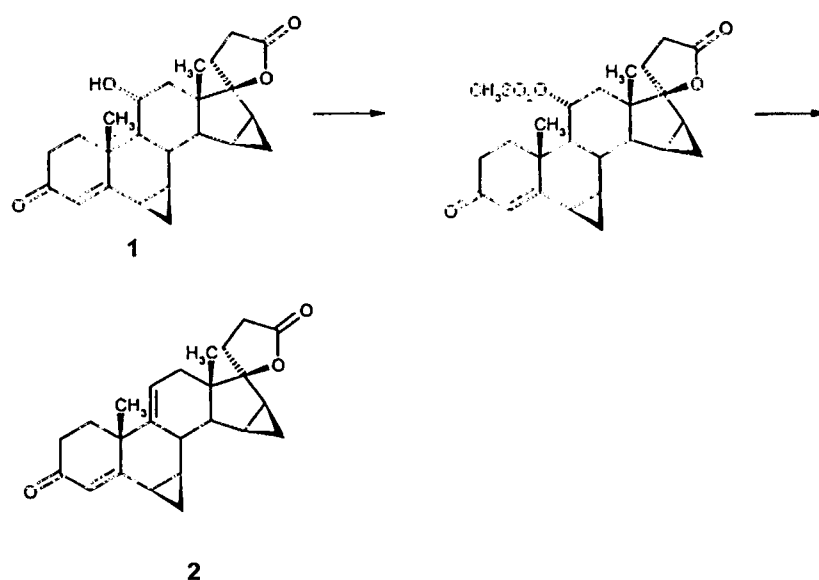
Tabelle 6: Antiandrogene Wirkung der Verbindungen: Genexpressionsveränderung



In Übereinstimmung mit ihrem klinischen Profil wurde gefunden, dass Cyproteronacetat einen starken antiandrogenen Effekt und Drospirenon einen geringeren, aber deutlichen antiandrogenen Effekt zeigt. Im Gegensatz dazu wurde gefunden, dass die erfindungsgemäße Verbindung des Bsp 1 keinen antiandrogenen Effekt zeigt.

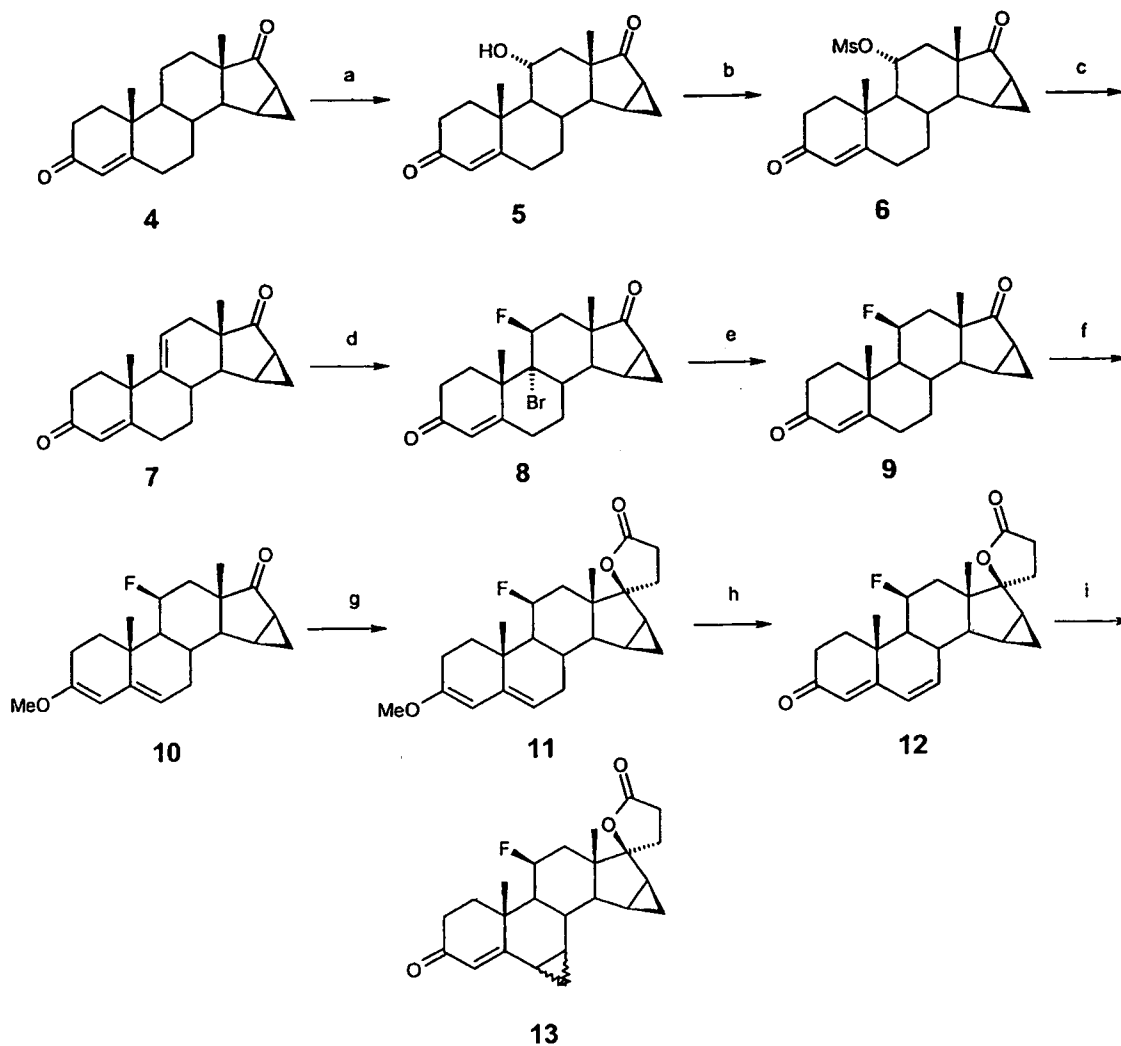
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß wie nachstehend beschrieben hergestellt. Die Syntheseroute für die neuartigen C-Ring-substituierten Pregn-4-en-21,17-carbolactone gemäß Schema 1 geht zum Beispiel von der bekannten Verbindung 1 [CAS: 95218-07-2, Nickisch et al. *J. Med. Chem.* 1985, 546-550] aus.

Die Einführung einer $\Delta^{9,11}$ -Doppelbindung zum Beispiel über Mesylierung und Abspaltung [Chamberlin et al. *J. Org. Chem.* 1960, 295] ergibt Verbindung 2 (Beispiel 1).



Schema 1

14



Schema 2

- 5 Bedingungen: a) *Aspergillus ochraceus*; b) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Pyridin, DMAP; c) NaOAc, AcOH, Ac_2O ; d) Dibromdimethylhydantoin, HF-Pyridin (70%-ig), Dichlormethan; e) Bu_3SnH / AIBN / Benzol; f) 2,2-Dimethoxypropan, Pyridinium-*p*TsOH; g) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OPO}(\text{NMe}_2)_2$, *n*-BuLi, THF; h) 1. N-Methylpyrrolidon, NaOAc / H_2O , Dibromdimethylhydantoin, 2. LiBr / Li_2CO_3 ; i) $(\text{CH}_3)_3\text{SO-I}$, DMSO, NaH.

10

Ein anderes Verfahren vor Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung zeigt das Schema 2.



Aus dem bekannten 15 β ,16 β -Methylen-androst-4-en-3,17-dion [Wiechert et al. *Chem. Ber.* 106, 1973, 888] (4) erhält man (5) durch mikrobiologische Hydroxylierung in einem Fermentationsbehälter mit Mikroorganismen, die eine Hydroxylierung des Steroids in der 11-Position, insbesondere der 11 α -Position bewirken, z.B. der Spezies *Absidia* sp., *Acremonium* sp., *Ascochyta* sp., *Aspergillus* sp., *Bacillus* sp., *Beauveria* sp., *Botryodiplodia* sp., *Caldariomyces* sp., *Calonectria* sp., *Colletotrichum* sp., *Curvularia* sp., *Fusarium* sp., *Gibberella* sp., *Gloeosporium* sp., *Glomerella* sp., *Gnomonia* sp., *Haplosporella* sp., *Helicostylum* sp., *Helminthosporium* sp., *Metarhizium* sp., *Mucor* sp., *Nigrospora* sp., *Rhizopus* sp., *Sporotrichum* sp., *Syncephalastrum* sp., und *Wojnowicia* sp..

10 Besonders werden *Absidia orchidis*, *Absidia coerulea*, *Acremonium strictum*, *Ascochyta clematidina*, *Aspergillus alliaceus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus variegatus*, *Bacillus megaterium*, *Beauveria bassiana*, *Beauveria tenella*, *Botryodiplodia malorum*, *Caldariomyces fumago*, *Calonectria decora*, *Colletotrichum phomoides*, *Curvularia lunata*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Gloeosporium fructigenum*, *Gloeosporium higginsianum*, *Gloeosporium kaki*, *Gloeosporium laticolor*, *Gloeosporium olivarum*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helminthosporium* sp., *Helicostylum piriforme*, *Metarhizium anisopliae*, *Mucor plumbeus*, *Mucor spinosus*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus cohnii*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus kazaensis*, *Rhizopus microsporus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus shanghaiensis*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus tritici*, *Sporotrichum sulfurescens*, *Syncephalastrum racemosum*, *Wojnowicia graminis* und *Wojnowicia hirta* verwendet.

Insbesondere werden *Absidia orchidis* (ATCC 6647), *Acremonium strictum* (NRRL 5759), *Ascochyta clematidina* (CBS), *Aspergillus alliaceus* (ATCC 10060), *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus nidulans* (ATCC 11267), *Aspergillus niger* (ATCC 9142, ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NRRL405, NRRL 410, CBS 13252, ATCC 46504), *Aspergillus variegatus* (ATCC 10067), *Bacillus megaterium* (ATCC 13368), *Beauveria bassiana* (IFO 5938, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736, ATCC 7159), *Botryodiplodia malorum* (CBS 13450), *Caldariomyces fumago* (ATCC 16373), *Calonectria decora* (ATCC 14767), *Curvularia lunata* (IX 3, NRRL 2380), *Fusarium solani* (ATCC 12823), *Fusarium oxysporum* (ATCC 7808), *Gibberella zeae*

(CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 12097, ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16646, IFO 6459, IFO 6425, IFO 6470, ATCC 15093, ATCC 10529, IFO 5257, ATCC 56596, ATCC 64682), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837), *Helicostylum piriforme* (ATCC 8992), *Helminthosporium* sp. (NRRL 4671), *Metarhizium anisopliae* (IFO 5940), *Mucor plumbeus* (CBS 29563), *Nigrospora sphaerica* (ATCC 12772), *Rhizopus arrhizus* (ATCC 11145), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858, ATCC 34102, CBS 32947), *Rhizopus stolonifer* (ATCC 15441), *Syncephalastrum racemosum* (IFO 4827) und *Wojnowicia graminis* (CBS 89168) eingesetzt.

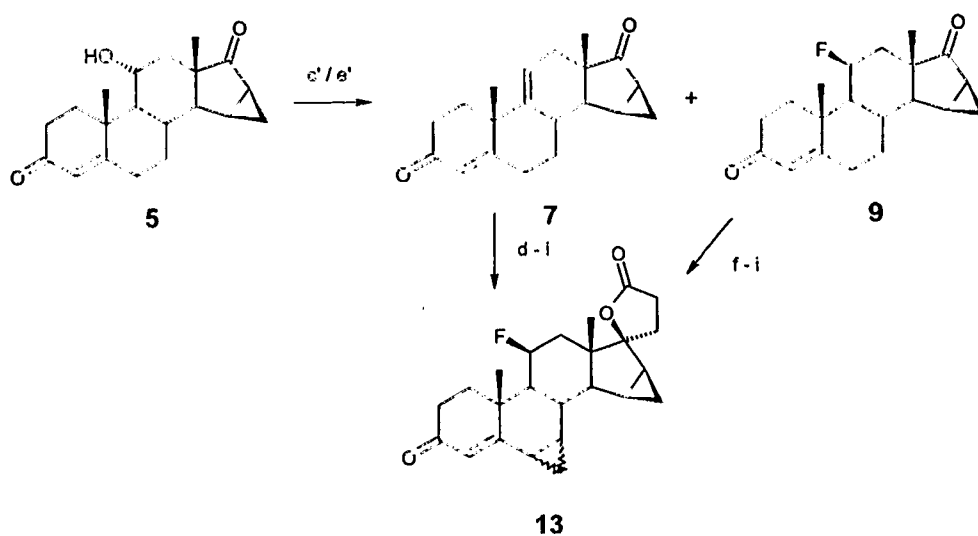
10

Das 11-Hydroxysteroid **5** wird anschliessend z.B. durch Mesylierung und basische Eliminierung der Methansulfonsäure ins $\Delta^{9(11)}$ -Derivat **7** überführt. Dieses kann z.B. durch eine Bromfluorierung der $\Delta^{9(11)}$ -Doppelbindung nach bekannten Verfahren z.B. mit Olahs Reagenz / N-Bromsuccinimid [Olah et al. *Synthesis* **1973**, 780] in das Dion **8** umgewandelt, und durch reduktive Entbromierung z.B. mit Tributylzinnhydrid ins Fluordion **9** umgewandelt werden. Nach Schutz des 4-En-3-on-Systems (**9**) als Dienolether **10** wird das Spirolacton z.B. nach der Methode von Sturtz [*Synthesis* **1980**, 289] oder alternativ ueber bekannte Verfahren [Bittler *Angew. i.e.* **21** **1982**, 696; Laurent *J. Steroid Biochem.* **19** **1983**, 771] etabliert. Verbindung **11** kann z.B. durch Dienoletherbromierung analog der Vorschrift von [J.A. Zderic, Humberto Carpio, A. Bowers und Carl Djerassi *Steroids* **1** **1963**, 233] und Bromwasserstoffabspaltung durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Reagenzien, wie z.B. LiBr oder Li₂CO₃ in aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Dimethylformamid oder 1-Methyl-2-pyrrolidon bei Temperaturen von 50–120 °C oder aber indem die 6-Bromverbindungen in einem Lösungsmittel wie Collidin oder Lutidin erhitzt werden ins 4,6-Dien-3-on **12** überführt werden. Verbindung **12** wird dann durch Methenylierung der Δ^6 -Doppelbindung nach bekannten Verfahren z.B. mit Dimethylsulfoxoniummethyld [siehe z.B. DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291, 029; E. J. Corey und M. Chaykovsky, *J.Am.Chem.Soc.* **84** **1962**, 867] in eine Verbindung **13** umgewandelt wobei ein Gemisch der α - und β -Isomeren erhalten wird (das Verhältnis ist abhängig von den verwendeten Substraten, wobei das β -Isomere meist deutlich überwiegt), das z. B. durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren getrennt werden kann.

30

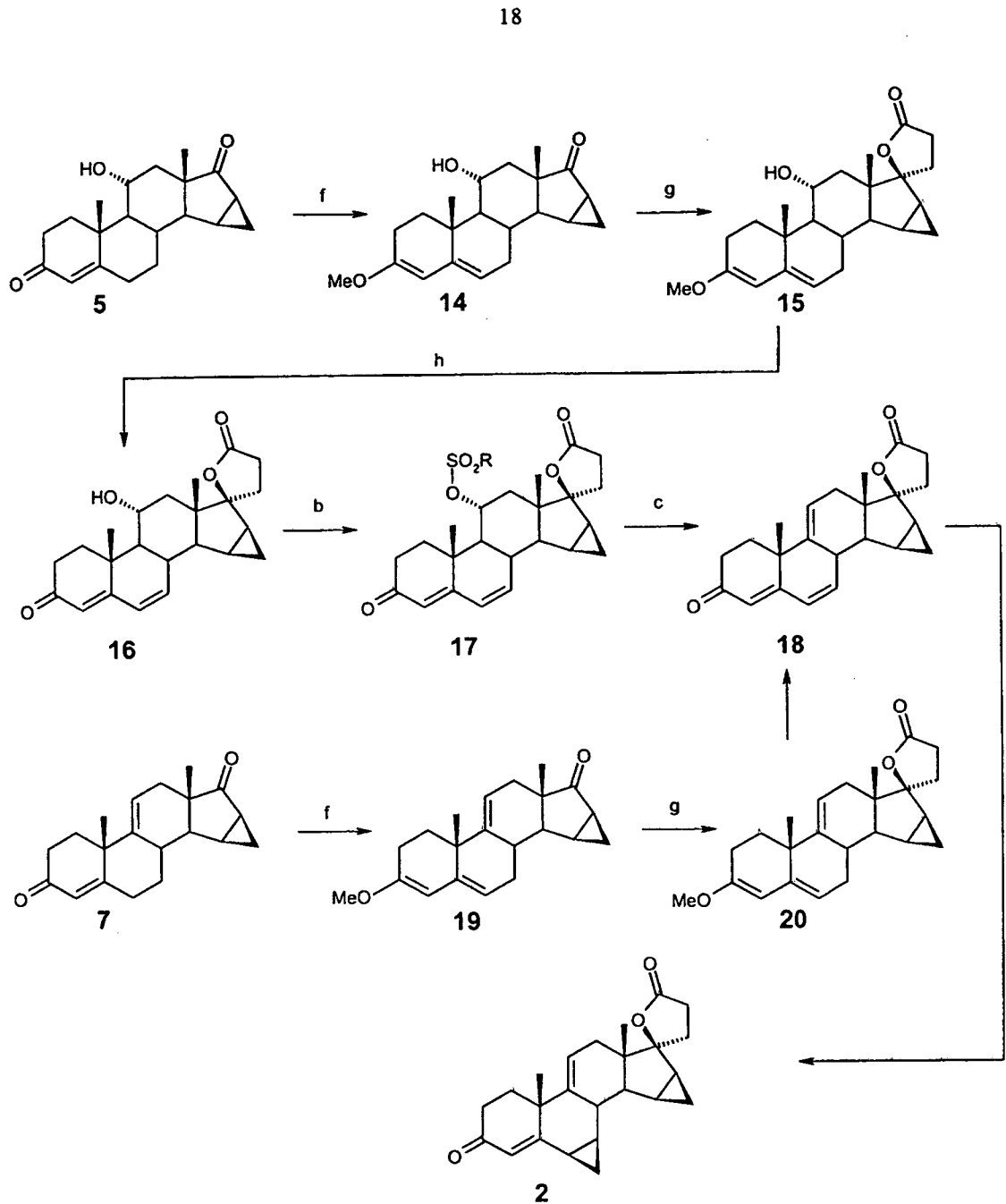
17

Die Einführung einer 11-Fluorgruppe kann auch nach dem Schema 3 z.B. ausgehend von einem 11-Hydroxy-4-en-on **5** durch Umsetzung mit Nonafllylfluorid und DBU in einem organischen Lösemittel z.B. Tetrahydrofuran [siehe z.B. Bennua-Skalmowski, *Tet. Lett.* 1995, 2611] unter Bildung einer Mischung des o.g. 11-Fluorsteroids **9** sowie des ebenfalls o.g. $\Delta^{9(11)}$ -Derivates **7**, die z. B. durch Chromatographie in die einzelnen Verbindungen getrennt werden kann, geschehen und anschließend wie oben beschrieben weiter umgesetzt werden.



Schema 3

Bedingungen: c' / e') NfF, DBU, THF; $d - i$) siehe Schema 2.



Schema 4

5 Alle Reaktionsbedingungen siehe Schema 2 (R = Methyl, Toly)

Ausgehend von 11-Hydroxysteroid **5** lässt sich in 5 Stufen das 4,6-Dien-3-on **18** nach zuvor beschriebenen Methoden darstellen, aus welchem anschließend durch Methynelie-



rung der 6,7-Doppelbindung (siehe oben) die erfindungsgemäße Verbindung 2 erhalten wird.

Das 4,6-Dien-3-on 18 ist auch ausgehend vom 4-En-3-on 7 in drei Stufen nach zuvor beschriebenen Methoden zugänglich.

5

Bei den Zwischenverbindungen der Formeln 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19 und 20 handelt es sich durchweg um neue Verbindungen. Sie gehören daher alle zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

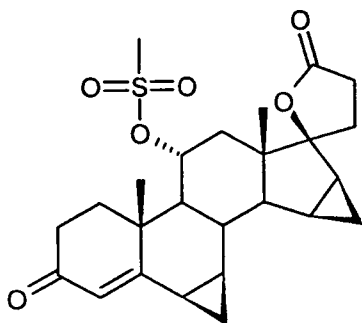
Außerdem gehört ihre Verwendung als Ausgangs- bzw. Zwischenverbindungen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

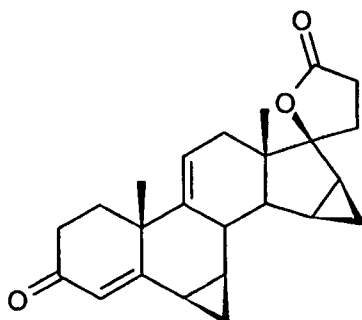
Beispiel 1**6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton**

- a) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 α -mesyloxy-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -
5 carbolacton



- Eine Lösung von 25 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 α -hydroxy-3-oxo-17-pregn-4-en-
10 21,17 β -carbolacton [CAS: 95218-07-8, Nickisch et al. *J. Med. Chem.* **1985**, 546-550] in 250
ml Pyridin wurde bei 0 °C tropfenweise mit 21.7 ml Mesylchlorid versetzt, 2 Stunden bei
25 °C gerührt. Anschließend verdünnte man mit Ethylacetat, wusch mit Natriumhydro-
gencarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat,
und engte im Vakuum bei 40 °C ein. Man erhielt 30 g reines 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-
15 11 α -mesyloxy-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton als Feststoff.
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.01 (s, 1H), 5.46 (d(br), 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.56-
2.46 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.27 (d(br), 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.81
(dd(br), 1H), 1.72 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.31 (m, 1H),
1.28 (s, 3H), 1.06 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.58 (m, 1H).

24

b) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton

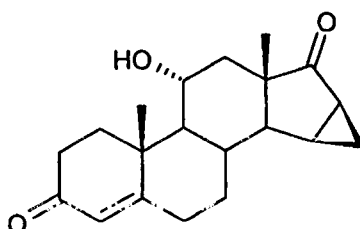
- 5 Eine Lösung von 13.5 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 α -mesyloxy-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton in 50 ml Essigsäure wurde bei 25 °C mit 0.5 ml Acetanhydrid versetzt, 8 Stunden bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Anschließend gab man auf Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch mit Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat, und engte im Vakuum bei 40 °C ein. Man erhielt 15.2 g
- 10 rohes 6 β ,7 β -15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat erhielt man 7.5 g reines Produkt als Feststoff.

MS (EI): m/z = 364 (M⁺);

- ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.07 (s, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.75-2.51 (m, 3H), 2.47-2.31 (m, 3H), 2.22-1.84 (m, 5H), 1.77-1.41 (m, 8H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.84 (m, 1H).
- 15

Beispiel 2

- 20 **6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton**

a) 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion

Ein 2-L-Erlenmeyerkolben, der 1 l einer 30 Minuten bei 121 °C im Autoklaven sterilisierten Nährlösung aus 3% Glucose-Monohydrat, 1% Maisquellwasser, 0.2% Natriumnitrat, 0.1% Kaliumdihydrogenphosphat, 0.2% Dikaliumhydrogenphosphat, 0.05% Kaliumchlorid, 0.05% Magnesiumsulfat Heptahydrat und 0.002% Eisen(II)sulfat Heptahydrat (auf pH 6.0 eingestellt) enthielt, wurde mit einer 2 ml DMSO-Eiskultur des Stammes *Aspergillus ochraceus* (NRRL 405) beimpft und 71.5 Stunden bei 27 °C auf einem Rotationsschüttler mit 165 Umdrehungen pro Minute geschüttelt. Mit dieser Vorzucht wurde ein 20-L-Fermenter beimpft, der mit 19 l sterilem Medium der gleichen Endzusammensetzung, wie für die Vorkultur beschrieben, beschickt war. Außerdem wurden vor dem Sterilisieren noch 1.0 ml Siliconöl und 1.0 ml Synperonic zur Schaumbekämpfung zugegeben. Dieser Fermenter wurde 47.5 Stunden bei 0.7 bar Überdruck, einer Temperatur von 28 °C, einer Belüftung von 8 l pro Minute und einer Rührgeschwindigkeit von 350 Umdrehungen pro Minute inkubiert.

Aus diesem 20-L-Fermenter wurden 2.5 l Vorkultur entnommen, um einen 50-L-Fermenter zu beimpfen, der mit 47.5 l sterilem Medium der gleichen Endzusammensetzung, wie für die Vorkultur beschrieben, beschickt war. Vor dem Sterilisieren wurden 2.5 ml Siliconöl und 2.5 ml Synperonic zugegeben. Nach einer Anwachsphase von 10 Stunden bei 0.7 bar Überdruck, einer Temperatur von 28 °C, einer Belüftung von 10 l pro Minute und einer Rührgeschwindigkeit von 350 Umdrehungen pro Minute wurde eine Lösung aus 10.0 g 15 β ,16 β -Methylen-androst-4-en-3,17-dion in 200 ml DMF hinzugegeben. Es wurde weitergerührt und belüftet. Nach 26 Stunden wurde die Kulturbrühe geerntet.

Aus dem 20-L-Fermenter wurden 5.0 l Vorkultur entnommen, um einen 100-L-Fermenter zu beimpfen, der mit 95.0 l sterilem Medium der gleichen Endzusammensetzung, wie für die Vorkultur beschrieben, beschickt war. Vor dem Sterilisieren wurden 5.0 ml Siliconöl und 5.0 ml Synperonic zugegeben. Nach einer Anwachsphase von 10 Stunden bei 0.7 bar Überdruck, einer Temperatur von 28 °C, einer Belüftung von 20 l pro Minute und einer Rührgeschwindigkeit von 350 Umdrehungen pro Minute wurde eine Lösung aus 20.0 g 15 β ,16 β -Methylen-androst-4-en-3,17-dion in 400 ml DMF hinzugegeben. Es wurde weitergerührt und belüftet. Nach 26.25 Stunden wurde die Kulturbrühe geerntet.

29

Die beiden Kulturbrühen wurden vereinigt und mit 60 l Methyl-iso-butylketon 19.75 Stunden extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bis zur Trockene eingedunstet. Der Rückstand wurde mit Hexan gewaschen, um das Siliconöl abzutrennen. Anschließend wurde aus Aceton kristallisiert und 19.2 g (61% d. Th.) 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion isoliert.

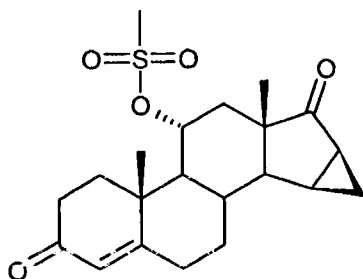
100 mg wurden über eine präparative HPLC gereinigt (250 x 40 mm, Luna C18, 10 μ , 100 A, Wasser-Acetonitril 70 : 30, 100 ml/min).

Fp.: 225/247-249 °C

$[\alpha]_D^{25} = +48.6^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0700)

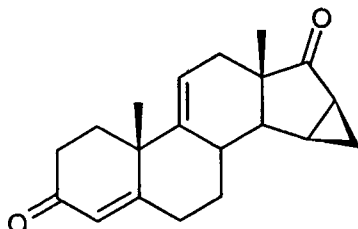
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 3H), 1.13-1.37 (m, 8H), 1.62 (dt, 1H), 1.77-1.91 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.03-2.21 (m, 4H), 2.31-2.57 (m, 5H), 4.05 (m, 1H), 5.78 (s, 1H).

b) 11 α -Mesyloxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion



Eine Lösung von 22 g 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion in 220 ml Pyridin wurde bei 0 °C tropfenweise mit 23 ml Mesylchlorid versetzt, 2 Stunden bei 25 °C gerührt. Anschließend verdünnte man mit Ethylacetat, wusch mit Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum bei 40 °C ein. Man erhielt 24,7 g 11 α -Mesyloxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.81(m, 1H), 5.09(m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.06 (s, 3H).

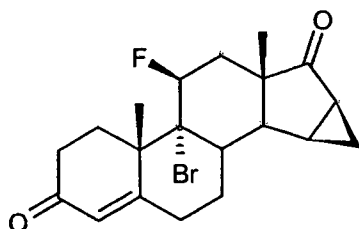
c) 15 β ,16 β -Methylen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion

5

Eine Lösung von 25.6 g 11 α -Mesyloxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion in 80 ml Essigsäure wurde bei 25 °C mit 0.82 ml Acetanhydrid versetzt und 8 Stunden bei 100 °C Badtemperatur gerührt. Anschließend gab man auf Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch mit Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat, und engte im Vakuum bei 40 °C ein. Nach Kristallisation aus Ethylacetat erhielt man 16,4 g 15 β ,16 β -Methylen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.79(m, 1H), 5.55(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.12-1.33 (2m, 2H), 1.00 (s, 3H).

15

d) 9 α -Brom-11 β -fluor-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion

20

Eine Suspension von 8.76 g Dibromhydantoin in 250 ml Dichlormethan wurde mit 24.5 ml HF / Pyridin 70%ig langsam versetzt. In die erhaltene Lösung wurden 16.3 g 15 β ,16 β -Methylen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion eintragen und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend goß man auf ein Gemisch aus 200 ml Ammoniakwasser (25%) und 300 ml Eis, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch mit Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum bei 40 °C ein.

25

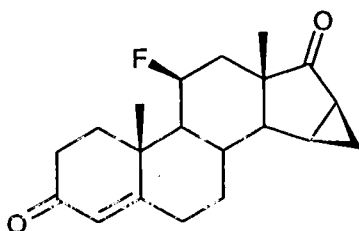
76

Nach Kristallisation des Rückstandes aus Ethylacetat erhielt man 15,2 g 9 α -Brom-11 β -fluor-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 5.81(m, 1H), 5.28(dt, 1H), 1.695(d, 3H), 1.175 (d, 3H).

5

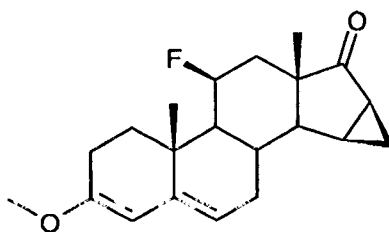
e) 11 β -Fluor-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion



10 Eine Lösung von 33.5 g 9 α -Brom-11 β -fluor-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion in 420 ml Benzol wurde mit 42 ml Tributylzinnhydrid und 416 mg Azo-bis-isobutyronitril 30 min bei 30 °C gerührt. Es wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel 60 chromatografiert. Nach Kristallisation aus Ethylacetat erhielt man 18,7 g 11 β -Fluor-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion.

15 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 5.73(m, 1H), 5.23(dq, 1H), 1.395(d, 3H), 1.175 (d, 3H).

f) 11 β -Fluor-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-androsta-3,5-dien-17-on



20

In eine Suspension von 10.79 g 11 β -Fluor-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion in 220 ml 2,2-Dimethoxypropan wurden 1.3 g Pyridintosylat eingetragen. Dann wurde 3 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gab man 2.5

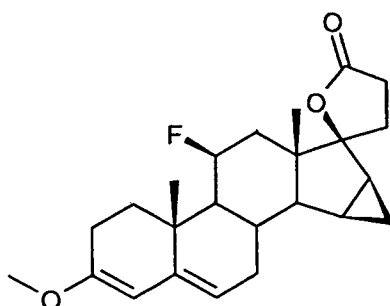
25 ml Triethylamin zu und engte im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde mit 30

ml Methanol ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 9,6 g 11 β -Fluor-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-androsta-3,5-dien-17-on.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 5.27-5.19 (m, 1.5H), 5.14 (m, 1H), 5.08(q, 0.5 H), 3.60(s, 3H), 1.17 (m, 6H).

5

g) 11 β -Fluor-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolacton



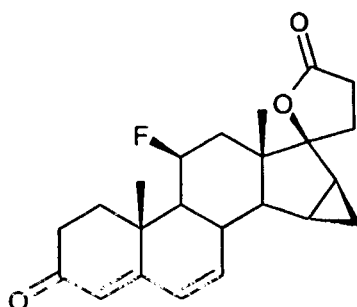
10

Es wurden 91 ml 1.6 M -Butyllithium-Lösung (in Hexan) bei - 50°C vorlegt und 14 g Allyl-tetramethylphosphorodiamidat, in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, zugetropft. Nach 30 min. Rühren bei -20 °C wurden 22 ml N,N,N,N-Tetramethylethandiamin eintragen und man ließ auf Raumtemperatur erwärmen. Eine Lösung von 15 g 11 β -Fluor-3-methoxy-

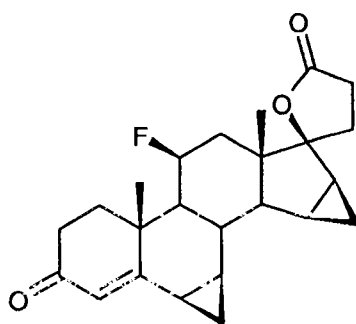
15 β ,16 β -methylen-androsta-3,5-dien-17-on in 80 ml Tetrahydrofuran wurde zugegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend gab man gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung zu und goß auf Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch mit Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat, und engte im Vakuum bei 40 °C ein. Nach Kristallisation aus Ethylacetat erhielt man

15,8 g 11 β -Fluor-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolacton. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.28-5.22 (m, 1.5H) 5.17 (m, 1H), 5.09 (q, 0.5 H), 3.63 (s, 3H), 1.20 (m, 6H), 0.53 (m, 1H)

20

h) 11 β -Fluor-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolacton

- 5 Zu einer Suspension von 13.5 g 11 β -Fluor-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolacton in 150 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wurden nacheinander bei 0 °C 14.5 ml einer 10%igen Natriumacetatlösung sowie 5.11 g 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin portionsweise zugesetzt. Anschließend wurde 0.5 Stunden bei 0°C (Eisbad) gerührt, mit 4.86 g Lithiumbromid sowie 4.27 g Lithiumcarbonat versetzt, und
- 10 3.5 Stunden bei 100°C Badtemperatur gerührt. Anschließend goß man in Eiswasser / Kochsalz und filtrierte den Niederschlag ab. Nach Chromatografie an Kieselgel 60 (Elution mit Hexan / Ethylacetat 1:1) erhielt man 9,1 g 11 β -Fluor-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolacton.
- ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 6.41 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.11 (dq, 1 H), 1.31 (d, 3H), 1.21(d, 3H), 0.60 (m, 1H).
- 15

i) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton

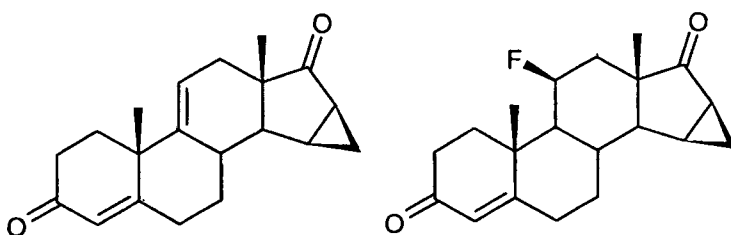
Zu einer Lösung von 13.41 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 250 ml trockenem DMSO gab man bei Raumtemperatur portionsweise 2.39 g Natriumhydrid (60% in Mineralöl) und ließ nach beendeter Zugabe 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trug man 8.38 g 11 β -Fluor-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolacton ein und rührte 6 Stunden bei Raumtemperatur. Danach goß man auf Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat, wusch mit Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum bei 40 °C ein. Zur Reinigung wurde an Kieselgel 60 chromatografiert (Elution mit Hexan Ethylacetat 1:4). Man erhielt als Fraktion A 2,6 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton.

MS (EI): m/z = 384 (M⁺), 349, 273, 260;

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.99 (s, 1H), 5.07 (d(br), 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.43 (d(br), 1H), 2.35 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.29 (d, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.59 (m, 1H)

Alternative Synthesemethode des Beispiels 2:

c') 15 β ,16 β -Methylen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion und e') 11 β -Fluor-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion



Eine Lösung von 630 mg 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion in 16 ml Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C tropfenweise mit 0.47 ml 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en (1,5-5) so versetzt, dass die Innentemperatur 5 °C nicht überstieg. Anschließend wurde 30 min bei 0 °C gerührt, tropfenweise mit 0.55 ml Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid so versetzt, dass die Innentemperatur 5 °C nicht überstieg und weitere 1.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschliessend verdünnte man mit Ethylacetat, wusch mit 2M Schwefelsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trock-

78

nete über Natriumsulfat und engte im Vakuum bei 40 °C ein. Durch Chromatographie an Kieselgel erhielt man nach Elution mit Hexan / Ethylacetat (1:1) 15 β ,16 β -Methylen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-dion als Fraktion 1.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.79(m, 1H), 5.55(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.65(m, 1H),
5 1.37(s, 3H), 1.12-1.33 (2m, 2H), 1.00 (s, 3H)

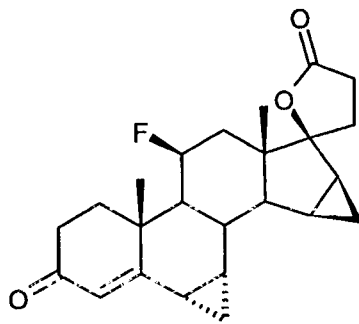
Als Fraktion 2 wurde 11 β -Fluor-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion isoliert.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.73(m, 1H), 5.28(dq, 1H), 1.395(d, 3H), 1.175 (d, 3H).

10

Beispiel 3

6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton:



15

Als Fraktion B des Beispiels 2 erhielt man 0,37 g 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton.

MS (EI): m/z = 384 (M⁺);

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 5.94 (s, 1H), 5.08 (d(br), 1H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (m,

20

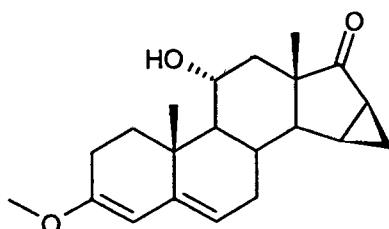
1H), 1.21 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.00 (m, 1H), 0.76 (ddd, 1H), 0.54 (m, 1H) 0.48 (m, 1H)

Alternative Synthesemethoden des Beispiels 1:

25

1. Variante

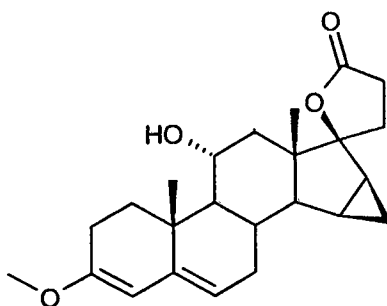
a. 11 α -Hydroxy-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-androst-3,5-dien-17-on



In eine Suspension von 27 g 11α-Hydroxy-15β,16β-methylen-androst-4-en-3,17-dion in 422 ml 2,2-Dimethoxypropan wurden 3.2 g Pyridintosylat eingetragen. Dann wurde 18 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gab man 10 ml Triethylamin zu und engte im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde mit 60 ml Methanol ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 14,3 g 11α-Hydroxy-3-methoxy-15β,16β-methylen-androst-3,5-dien-17-on.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.33 (d, breit, J=3.8Hz, 1H), 5.14 (s, breit, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)

b) 11α-Hydroxy-3-methoxy-15β,16β-methylen-17-pregna-3,5-dien-21,17β-carbolacton



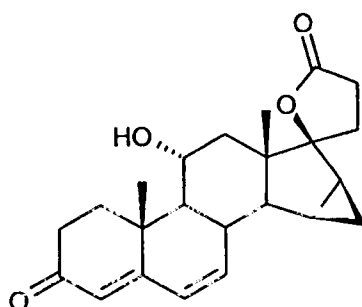
Es wurden 66,6 ml 1.6 M -Butyllithium-Lösung (in Hexan) bei -50°C vorlegt und 10,24 g Allyl-tetramethylphosphorodiamidat, in 13 ml Tetrahydrofuran gelöst, zugetropft. Nach 30 min. Rühren bei -20 °C wurden 16 ml N,N,N,N-Tetramethylethandiamin eingetragen und anschließend eine Lösung von 5 g 11α-Hydroxy-3-methoxy-15β,16β-methylen-androst-3,5-dien-17-on in 33,5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten nachgerührt. Anschließend gab man 25 ml gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung zu und goß auf Wasser, extrahierte dreimal mit Ethylacetat,

wusch mit Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein. Nach Kristallisation aus Diisopropylether erhielt man 2,85 g 11 α -Hydroxy-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolacton.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.31 (d, breit, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, breit, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.46 (m, 1H)

c) 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien -21,17 β -carbolacton

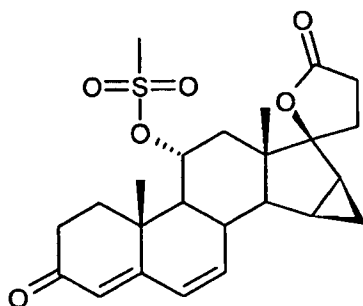
10



- Zu einer Suspension von 13,5 g 11 α -hydroxy-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17-pregna-3,5,9(11)-trien-21,17 β -carbolacton in 144 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wurden nacheinander
15 bei 0 °C 14,8 ml einer 10%igen Natriumacetatlösung sowie 4 g 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin portionsweise zugesetzt. Anschließend wurde 0.5 Stunden bei 0°C (Eisbad) gerührt, mit 4,88 g Lithiumbromid sowie 4,31 g Lithiumcarbonat versetzt und 3 Stunden bei 80°C Badtemperatur gerührt. Anschließend goß man in eiskalte gesättigte wässrige Natriumchloridlösung, extrahierte mit Ethylacetat, wusch die organische Phase
20 mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchloridlösung, trocknete über Natriumsulfat, filtrierte und engte das Filtrat zur Trockne ein. Es wurden 12,8 g 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien -21,17 β -carbolacton als Rohprodukt erhalten. Für analytische Zwecke wurde eine Probe an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan und Ethylacetat chromatographiert.

25

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.34 (d, breit, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, breit, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.71 (s, breit, 1H), 4.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.57 (m, 1H)

d) 11 α -Mesyloxy-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien -21,17 β -carbolacton

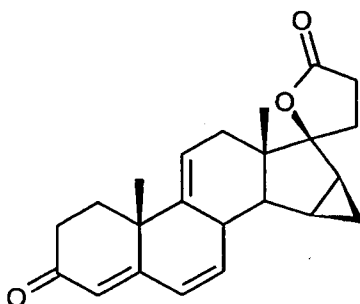
5

12,8 g 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien -21,17 β -carbolacton wurden in 113 ml Pyridin gelöst. Anschließend wurden 10,91 ml Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Es wurde 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und auf 1,5 l Eiswasser gegossen. Nach zweistündigem Rühren wurde abgesaugt, der Filterkuchen getrocknet und selbiger an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan und Ethylacetat chromatographiert. Es wurden 5,4 g 11 α -Mesyloxy-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien -21,17 β -carbolacton erhalten.

10

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.33 (d, breit, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, breit, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.74 (s, breit, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.59 (m, 1H)

20

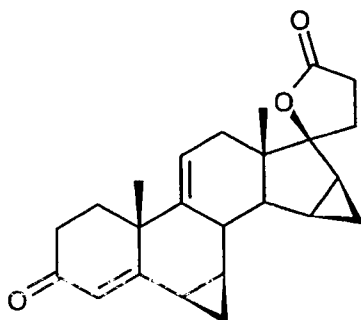
e) 15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien -21,17 β -carbolacton

20

14,8 ml Essigsäure, 0,16 ml Acetanhydrid und 2,44 g Natriumacetat wurden bei 90°C gerührt, bis das Natriumacetat in Lösung gegangen ist. Zu dieser Lösung wurden 5,3 g 11 α -Mesyloxy-15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien -21,17 β -carbolacton gegeben. Nachdem 5 Stunden bei 100°C gerührt worden war, wurde auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumchloridlösung und Trocknung über Magnesiumsulfat wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan und Ethylacetat wurden 2,12 g 15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien -21,17 β -carbolacton erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.36 (d, breit, J=9.6Hz, 1H), 6.24 (d, breit, J=9.6Hz, 1H), 5.72 (s, breit, 1H), 5.43 (m, 1H), 3.09 (d, breit, J=11.7Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.59 (m, 1H)

f) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton



Zu einer Lösung von 0,52 g Trimethylsulfoxoniumiodid in 4 ml trockenem DMSO gab man bei Raumtemperatur portionsweise 0,09 g Natriumhydrid (60% in Mineralöl) und ließ nach beendeter Zugabe 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend trug man bei 0°C 0,2 g 15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien -21,17 β -carbolacton ein und rührte 2,5 Stunden bei Raumtemperatur nach. Danach wurde der Ansatz in 100 ml Schwefelsäure (8 volumenprozentig) eingerührt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Einengen im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel mit einem Eluenten aus Ethylacetat und

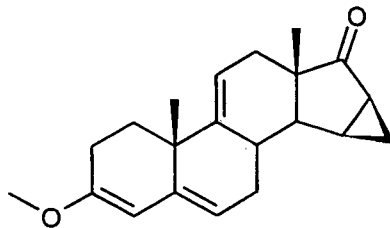
Hexan erhielt man 30 mg 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton.

Spektroskopische Daten vgl. Beispiel 1b.

5

2. Variante

a. 3-Methoxy-15 β ,16 β -methylen-androst-3,5,9(11)-trien-17-on



10

In eine Suspension von 6,4 g 15 β ,16 β -Methylen-androst-4,6,9(11)-trien-3,17-dion in 106 ml 2,2-Dimethoxypropan wurden 0,8 g Pyridintosylat eingetragen. Dann wurde 6 h bei 100°C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gab man 5 ml Pyridin zu und engte nach 5 Minuten im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde mit 130 ml Methanol ausgerührt und abgesaugt. Man erhielt 4,15 g 3-Methoxy-15 β ,16 β -methylen-androst-3,5,9(11)-trien-17-on.

15

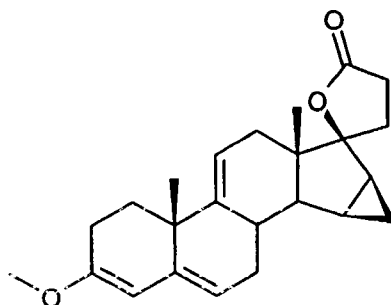
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.47 (s, breit, 1H), 5.33 (s, breit, 1H), 5.19 (s, breit, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)

20

b) 3-Methoxy-15 β ,16 β -methylen-17-pregna-3,5,9(11)-trien-21,17 β -carbolacton

31

35



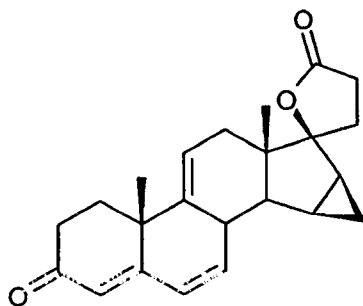
Es wurden 42,2 ml 1.6 M -Butyllithium-Lösung (in Hexan) bei - 50°C vorgelegt und 6,51 g Allyl-tetramethylphosphorodiamidat, in 11,4 ml Tetrahydrofuran gelöst, zugetropft.

- 5 Nach 30 min. Rühren bei -20 °C wurden 10,21 ml N,N,N,N-Tetramethylethandiamin eingetragen und anschließend wurde eine Lösung von 4,14 g 3-Methoxy-15β,16β-methylen-androst-3,5,9(11)-trien-17-on in 29,4 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten nachgerührt. Anschließend gab man 21 ml gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung zu und goß auf Wasser, extrahierte dreimal mit
- 10 Ethylacetat, wusch mit Wasser und Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und engte im Vakuum ein, wobei Kristallisation einsetzte. Nach Absaugen vom Restlösemittel wurden 3,14 g 3-Methoxy-15β,16β-methylen-3,5,9(11)-trien-21,17β-carbolacton erhalten.

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.45 (s, breit, 1H), 5.32 (s, breit, 1H), 5.13 (s, breit, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)

c) 15β,16β-methylen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien -21,17β-carbolacton

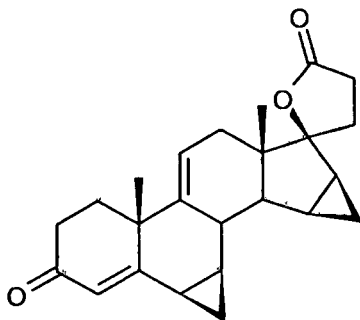
20



Zu einer Suspension von 2,2 g 3-Methoxy-15 β ,16 β -methylen-17-pregna-3,5,9(11)-trien-21,17 β -carbolacton in 35 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wurden nacheinander bei 0 °C 1,7 ml einer 10%igen Natriumacetatlösung sowie 0,6 g 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin portionsweise zugesetzt. Anschließend wurde 0.5 Stunden bei 0°C (Eisbad) gerührt, mit 0,83 g Lithiumbromid sowie 0,74 g Lithiumcarbonat versetzt, und 3.5 Stunden bei 100°C Badtemperatur gerührt. Anschließend goß man in Eiswasser / Kochsalz und filtrierte den Niederschlag ab. Nach Chromatografie an Kieselgel 60 (Elution mit Hexan / Ethylacetat 1:1) erhielt man 1,2 g 15 β ,16 β -methylen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien -21,17 β -carbolacton.

Spektroskopische Daten vergleiche 1. Variante e

d) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton

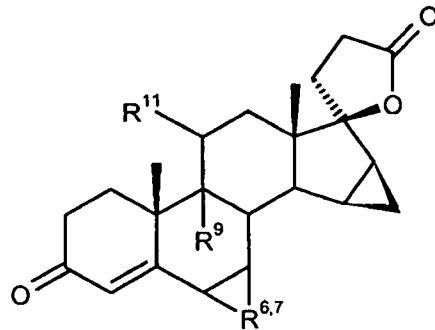


Durchführung und Aufarbeitung vgl. 1. Variante f.

22

Patentansprüche

- 5 1. Pregn-4-en-21,17-carbolactone der allgemeinen Formel I



Formel I

worin

- $R^{6,7}$ ein α - oder β -ständiges Methylen und
10 R^9 ein Wasserstoffatom und R^{11} ein Brom-, Chlor- oder Fluoratom oder
 R^9 und R^{11} gemeinsam eine Bindung

bedeuten.

- 15 2. Pregn-4-en-21,17-carbolactone nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
sich R^9 in der α -Position befindet.

3. Pregn-4-en-21,17-carbolactone nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
sich R^{11} in der β -Stellung befindet.

20

4. Pregn-4-en-21,17-carbolactone nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
das Halogenatom R^{11} ein Fluor- oder Chloratom ist.

5. Pregn-4-en-21,17-carbolactone nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass
25 das Halogenatom R^{11} ein Fluoratom ist.

- 6.. 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton
nach Anspruch 1.

7. Pregn-4-en-21,17-carbolactone nach Anspruch 1, nämlich

11 β -Chlor-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton
5 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton
6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton.

8. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger.
10

9. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 8 enthaltend 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolacton.
15

10. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 8 enthaltend 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-11 β -fluor-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton.

11. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 8, 9 oder 10 außerdem enthaltend mindestens ein Estrogen.
20

12. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 11 enthaltend Ethinylestradiol.

13. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 11, enthaltend ein natürliches Estrogen.
25

14. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 13, enthaltend Estradiol.

15. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 13, enthaltend Estradiolvalerat.
30

16. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 13, enthaltend mindestens ein konjugiertes Estrogen.

17. 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

18. Verfahren zur Herstellung von 11 α -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-androst-4-en-3,17-dion, dadurch gekennzeichnet, daß 15 β ,16 β -Methylen-androst-4-en-3,17-dion in einem Fermentationsbehälter mit Mikroorganismen der Spezies *Absidia* sp., *Acremonium* sp., *Ascochyta* sp., *Aspergillus* sp., *Bacillus* sp., *Beauveria* sp., *Botryodiplodia* sp., *Caldariomyces* sp., *Calonectria* sp., *Colletotrichum* sp., *Curvularia* sp., *Fusarium* sp., *Gibberella* sp., *Gloeosporium* sp., *Glomerella* sp., *Gnomonia* sp., *Haplosporella* sp., *Helicostylum* sp., *Helminthosporium* sp., *Metarhizium* sp., *Mucor* sp., *Nigrospora* sp., *Rhizopus* sp., *Sporotrichum* sp., *Syncephalastrum* sp., und *Wojnowicia* s.p hydroxyliert wird.

19. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass mit *Absidia orchidis*, *Absidia coerulea*, *Acremonium strictum*, *Ascochyta clematidina*, *Aspergillus alliaceus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus variegatus*, *Bacillus megaterium*, *Beauveria bassiana*, *Beauveria tenella*, *Botryodiplodia malorum*, *Caldariomyces fumago*, *Calonectria decora*, *Colletotrichum phomoides*, *Curvularia lunata*, *Fusarium oxysporium*, *Fusarium solani*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Gloeosporium fructigenum*, *Gloeosporium higginsianum*, *Gloeosporium kaki*, *Gloeosporium laticolor*, *Gloeosporium olivarum*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helminthosporium* sp., *Helicostylum piriforme*, *Metarhizium anisopliae*, *Mucor plumbeus*, *Mucor spinosus*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus arrizus*, *Rhizopus cohnii*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus kazaensis*, *Rhizopus microsporus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus shanghaiensis*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus tritici*, *Sporotrichum sulfurescens*, *Syncephalastrum racemosum*, *Wojnowicia graminis* und *Wojnowicia hirta* hydroxyliert wird.

20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass mit *Absidia orchidis* (ATCC 6647), *Acremonium strictum* (NRRL 5759), *Ascochyta clematidina* (CBS), *Aspergillus alliaceus* (ATCC 10060), *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus nidulans* (ATCC 11267), *Aspergillus niger* (ATCC 9142, ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NRRL405, NRRL 410, CBS 13252, ATCC 46504), *Aspergillus variegatus* (ATCC

10067), *Bacillus megaterium* (ATCC 13368), *Beauveria bassiana* (IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736, ATCC 7159), *Botryodiplodia malorum* (CBS 13450), *Caldariomyces fumago* (ATCC 16373), *Calonectria decora* (ATCC 14767), *Curvularia lunata* (IX 3, NRRL 2380), *Fusarium solani* (ATCC 12823), *Fusarium oxysporum*
5 (ATCC 7808), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 12097, ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16646, IFO 6459, IFO 6425, IFO 6470, ATCC 15093, ATCC 10529, IFO 5257, ATCC 56596, ATCC 64682), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837), *Helicostylum piriforme* (ATCC 8992), *Helminthosporium* sp. (NRRL 4671), *Metarhizium anisopliae* (IFO 5940), *Mucor plumbeus* (CBS 29563), *Nigrospora sphaerica*
10 (ATCC 12772), *Rhizopus arrhizus* (ATCC 11145), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858, ATCC 34102, CBS 32947), *Rhizopus stolonifer* (ATCC 15441), *Syncephalastrum racemosum* (IFO 4827) und *Wojnowicia graminis* (CBS 89168) hydroxyliert wird.

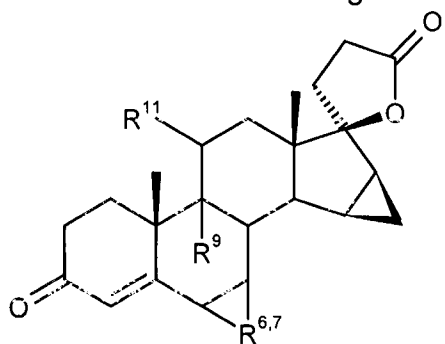
- 31
- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 10 de diciembre de 2009 (10.12.2009)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2009/146811 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/42 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61P 5/28 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2009/003716**
(22) **Fecha de presentación internacional: 26 de mayo de 2009 (26.05.2009)**
(25) **Idioma de la presentación: alemán**
(26) **Idioma de la publicación: alemán**
(30) **Datos de la prioridad:**
10 2008 026 793.7 2 de junio de 2008 (2.06.2008) DE
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):**
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse
178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventores; e**
(75) **Inventores/Solicitantes (solamente para US): RING, Sven [DE/DE]; Ziegenhainer**
Oberweg 3, 07749 Jena (DE). BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6 a, 14055
Berlin (DE). KUHNKE, Joachim [DE/DE]; Schulstr. 16, 14482 Potsdam (DE).
ZORN, Ludwig [DE/DE]; Osianderweg 45 a, 13509 Berlin (DE). BORDEN, Steffen
[DE/DE]; Ackerstr. 80, 13355 Berlin (DE). PRELLE, Katja [DE/DE]; Laurinsteig 31,
13465 Berlin (DE).
(74) **Representante común: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELL-**
SCHAFT; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).
(81) **Estados designados (en la medida en que no 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) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada**
tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publicado: con el informe de búsqueda internacional

- (54) **Título: PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONAS SUSTITUIDAS EN EL ANILLO**
C, ASÍ COMO PREPARADOS FARMACÉUTICOS QUE LAS CONTIENEN

(57) **Resumen:**

La presente invención se refiere a pregn-4-en-21,17-carbolactonas sustituidas en el anillo C de la fórmula general I



fórmula I

en donde

$R^{6,7}$ es un metileno en posición α o β y

R^9 es un átomo de hidrógeno y R^{11} es un átomo de bromo, cloro o flúor, o

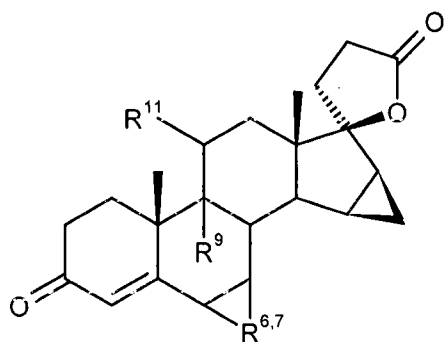
R^9 y R^{11} son juntos un enlace.

Los nuevos compuestos son antimineralocorticoides gestagénicos.

26

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a pregn-4-en-21,17-carbolactonas sustituidas en el anillo C de la fórmula general I



fórmula I

en donde

$R^{6,7}$ es un metileno en posición α o β y

R^9 es un átomo de hidrógeno y R^{11} es un átomo de bromo, cloro o flúor, o

R^9 y R^{11} son juntos un enlace.

El átomo de hidrógeno R^9 se halla preferentemente en la posición α .

El átomo de halógeno R^{11} se halla preferentemente en la posición β .

Como átomo de halógeno R^{11} se prefieren un átomo de flúor o un átomo de cloro; se prefiere en especial un átomo de flúor.

Los compuestos mencionados a continuación se prefieren en especial según la invención:

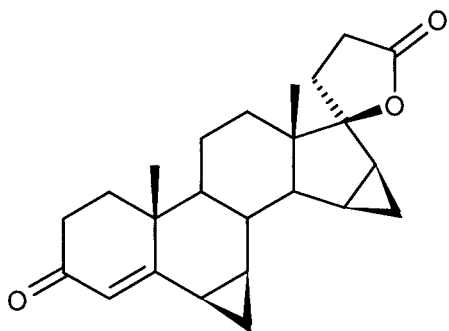
11 β -cloro-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -fluoro-3-oxo-17-pregn-4-en-
21,17 β -carbolactona

6 α ,7 α ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -fluoro-3-oxo-17-pregn-4-en-
21,17 β -carbolactona

La drospirenona (6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona) es un nuevo gestágeno que, por ejemplo, está contenido en el anticonceptivo oral YASMIN[®] y el preparado ANGELIQ[®] para el tratamiento de trastornos posmenopáusicos. Debido a su afinidad comparativamente baja respecto del receptor gestagénico y su dosis inhibidora de la ovulación comparativamente alta



drospirenona

la drospirenona en YASMIN[®] está contenida en la dosis diaria relativamente alta de 3 mg.

La drospirenona se caracteriza porque dispone, además de la acción gestagénica, de una acción antagonista a aldosterona (antimineralocorticoide) y antiandrogénica. Estas dos propiedades hacen muy similar la drospirenona en su perfil farmacológico al gestágeno natural progesterona, pero que, distinto de la drospirenona, no está biodisponible oralmente de forma suficiente.

Por ello, es objeto de la presente invención poner a disposición compuestos que han de disponer in vivo de una

37

mayor potencia gestagénica que la drospirenona. Esto se ha de manifestar por último en una dosificación diaria menor y lleva a una menor necesidad de sustancia en compuesto activo.

Los compuestos para poner a disposición por medio de la presente invención también deben disponer in vivo de una acción antimineralocorticoide, que sea a lo sumo tan alta como la de la drospirenona, pero con preferencia menor que ella.

Además, los compuestos según la invención deben tener una eficacia menos antiandrónica que la drospirenona.

Finalmente, los compuestos según la invención deben disponer de una gran estabilidad metabólica.

Los compuestos que en el ensayo del mantenimiento de la preñez en la rata presentan una eficacia mucho mayor que la drospirenona y, respecto del receptor mineralocorticoide de homogenato de riñón de rata, presentan una actividad comparable a la de la drospirenona, surgen del documento WO 2006072467. En este caso, se trata de 18-metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactonas.

Los compuestos, que disponen in vitro de un perfil menos dissociado que la drospirenona respecto de su unión con el receptor de la progesterona y los mineralocorticoides, se describen en el documento WO 2008000521. En este caso, se trata de 18-metil-19-nor-androst-4-en-17,17-espiroéteres.

Un procedimiento para la preparación de 3-oxo-pregn-4-

en-21,17-carbolactonas por medio de la oxidación sin metales de 17-(3-hidroxipropil)-3,17-dihidroxiandrostanos se describe en el documento EP 1 746 101 A1. En general, una actividad farmacológica para estas carbolactonas no se desprende del documento EP 1 746 101 A1. Como compuesto concreto se menciona únicamente la 6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona (drospirenona). Los compuestos de 11-halógeno y 9,11-deshidroderivados no se muestran específicamente.

El objeto de la presente invención se resuelve al poner a disposición las pregn-4-en-21,17-carbolactonas sustituidas en el anillo C de la fórmula general I aquí mencionadas. Los compuestos de la fórmula general I (y en especial los del Ejemplo 1 y 2) se caracterizan por un perfil de acción mejorado.

Los compuestos según la invención se caracterizan por una eficacia gestagénica sorprendentemente fuerte y son muy activos en el ensayo de mantenimiento de la preñez de la rata después de una aplicación subcutánea.

Los compuestos de la fórmula general I según la invención disponen de una mayor eficacia gestagénica con una unión comparativamente más débil con el receptor de andrógenos que la drospirenona.

Además, se halló que los compuestos según la invención muestran una acción natriurética que retiene potasio (anti-mineralocorticoide) en ratas adrenalectomizadas.

Debido a su eficacia gestagénica, los nuevos compues-

38

tos de la fórmula general I se pueden usar solos o en combinación con estrógeno en preparados farmacéuticos para la anticoncepción.

De esta manera, los compuestos de la fórmula general según la invención se pueden usar solos, es decir, sin estrógeno, para preparar las llamadas POP (*Progesterone Only Pill*). Estas POP ya se conocen sobre la base de otros compuestos con eficacia gestagénica, por ejemplo, sobre la base del gestágeno levonorgestrel en forma del producto Microlut® (28 unidades diarias de dosificación que contienen 30 µg de levonorgestrel).

Debido a su favorable perfil de acción, los compuestos según la invención son particularmente apropiados para el tratamiento de trastornos premenstruales como cefaleas, humor depresivo, retención de agua y mastodinia.

A los compuestos según la invención les quedan abiertas otras posibilidades de utilización debido a su eficacia gestagénica, conocidas para los gestágenos, por ejemplo, el tratamiento de trastornos hemorrágicos graves, por ejemplo, menorragias y metrorragias, tratamiento de insuficiencia del cuerpo lúteo, es decir, tratamiento de un aborto inminente, tratamiento de la pubertad tardía y tratamiento de estados que hacen indicar una sustitución gestagénica.

Por ello, también pertenecen al objeto de la presente invención los preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I junto con un portador farmacéuticamente tolerable.

Según la invención, se prefieren aquellos preparados farmacéuticos que contienen $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona o $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-11 β -fluoro-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona como principio activo.

Al objeto de la presente invención pertenecen también preparados combinados farmacéuticos que, además de un compuesto de la fórmula general I y el portador farmacéuticamente tolerable, contienen un estrógeno.

La dosificación de los compuestos según la invención en los preparados anticonceptivos es de 0,01 a 5 mg, con preferencia de 0,01 a 2 mg por día.

La dosis diaria en el tratamiento de trastornos premenstruales es de aproximadamente 0,1 a 20 mg.

Los componentes gestagénicos y estrogénicos de los principios activos se aplican preferentemente juntos por vía oral en preparados anticonceptivos. La dosis diaria se administración preferentemente una sola vez.

Como estrógenos en los preparados combinados según la invención para la anticoncepción se tienen en cuenta estradiol y estrógenos sintéticos, con preferencia etinilestradiol, pero también mestranol.

Además, se pueden usar ésteres del estradiol, de ellos en especial el valerato de estradiol o también el benzoato de estradiol.

El estrógeno se administra en una cantidad diaria que equivale en su acción estrogénica a 0,01 a 0,04 mg de eti-

39

nilestradiol. El etinilestradiol en sí se usa en una cantidad diaria de 0,01 a 0,04 mg en tales preparados anticonceptivos.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I también se pueden emplear en preparados farmacéuticos para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y posmenopáusicos, así como en preparados para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).

Como estrógenos en tales preparados para la terapia de reemplazo hormonal se aplican en primer lugar estrógenos naturales, sobre todo el estradiol o su éster, por ejemplo, valerato de estradiol o también estrógenos conjugados (CEE = Conjugated Equine estrógenos), tal como están contenidos, por ejemplo, en el preparado PREMARIN®.

También se describió la incorporación de ácido fólico (WO 99/53910) o 5-metil-6-(S)-tetrahidrofolato, y de ellos en especial la sal de calcio del ácido 5-metil-6-(S)-tetrahidrofólico (Metafolin®; documento WO 2006/120035) en preparados para la anticoncepción o la terapia de reemplazo hormonal.

Correspondientes formulaciones estables de tetrahidrofolatos con un gestágeno solo y sobre todo con un gestágeno y con un estrógeno se describen en el documento WO 2008/003432.

En el caso de los preparados para la anticoncepción, el ácido fólico o el componente de tetrahidrofolato sirve para la prevención de malformaciones del feto en madura-

ción. En este caso, se trata en primera línea de evitar defectos del tubo neural (Neural Tube Defects) en el neonato, una malformación corporal de peso.

Figura dentro del marco de la presente invención el empleo de los nuevos gestágenos según la invención análogamente a lo descrito en las publicaciones anteriores para gestágenos ya conocidos.

La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se realiza en una forma en sí conocida, al elaborar el principio activo, eventualmente en combinación con un estrógeno, con las sustancias de soporte usuales en galénica, diluyentes, eventualmente correctores del sabor, etc., y convertirlo en la forma de aplicación deseada.

Si los nuevos compuestos se usan solos o junto con un estrógeno, junto con ácido fólico y con un 5-metil-6-(S)-tetrahidrofolato, se pueden preparar formulaciones correspondientes, tal como se describe para gestágenos ya conocidos en las publicaciones anteriores.

Para la aplicación oral preferida, se tienen en cuenta en especial comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones.

Para la aplicación parenteral, son apropiadas en especial soluciones oleosas tales como, por ejemplo, soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semillas de algodón. Para aumentar la solubilidad, se pueden añadir solubilizantes tales como, por ejemplo, benzoato de bencilo

XO

o alcohol bencílico.

También es posible incorporar las sustancias según la invención en un sistema transdérmico y aplicarlo por vía transdérmica.

Asimismo, se pueden incorporar los nuevos compuestos, solos o junto con un estrógeno, en un sistema de administración que libera el principio activo o los principios activos durante un período prolongado, por ejemplo, un sistema intrauterino (IUS), un aro intravaginal (IVR) o en un sistema para implantar debajo de la piel, del que se liberan progresivamente después de su aplicación en el útero, la vagina o la implantación debajo de la piel.

Farmacología

Acción gestagénica en ratas ovariectomizadas:

La acción gestagénica se determinó tal como se describe en Muhn et al. (Muhn, P., Krattenmacher, R., Beier, S., Elger, W., and Schillinger, E. (1995). Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. Contraception 51, 99-110).

En este caso, se ensaya la capacidad de los compuestos de compensar la falta de progesterona en animales ovariectomizados que ya no disponen de ninguna síntesis propia de progesterona, y de mantener la preñez ("mantenimiento de la preñez").

Se aparearon animales hembras con un peso de 200-230 g. Los animales se ovariectomizaron el día 8 post coitum

(p. c.) y se trataron con 5 µg/kg/d de estrona. Los compuestos por ensayar se administraron en distintas concentraciones (3, 10, 30 mg/kg/d). El tratamiento se inició el día 8 p.c. y se continuó durante 6 días.

Evaluación:

Un día después del último tratamiento se hizo autopsia de los animales. Se calculó el grado de mantenimiento de la preñez por división de la cantidad de fetos vivos por la cantidad de sitios de implantación comprobables. Fue decisivo para la estimación de un feto como vivo la presencia de un corazón latiente. Ningún sitio de implantación reconocible (controles ovariectomizados) se definió como 0% de mantenimiento de preñez.

La ED₅₀ (concentración en la que se produce el efecto semimáximo) se determinó como magnitud para la potencia gestagénica.

Se halló que los compuestos según la invención disponen de una potencia gestagénica que es hasta cuatro veces mayor que la acción gestagénica de la drospirenona.

	ED ₅₀
Drospirenona	10 mg/kg/d
Compuesto del Ejemplo 1	2,9 mg/kg/d
Compuesto del Ejemplo 2	3,4 mg/kg/d

Tabla 1: Acción gestagénica de los compuestos en el ensayo de mantenimiento de la preñez.

Acción gestagénica en ratas ovariectomizadas, correlación

K

de valores farmacocinéticos y efectos farmacodinámicos

A fin de describir la diferencia en su potencia gestagénica de forma más precisa, se extrajeron muestras de sangre en un ensayo de mantenimiento de la preñez modificado adicionalmente a distintos momentos temporal, a fin de determinar parámetros farmacocinéticos. El pretratamiento de las ratas se realizó en este caso como se describió en el ensayo previo. Se desarrolló un modelo de farmacocinética de base fisiológica usando los programas PK-SIM versión 4.0.1 (Bayer Technology Services, Leverkusen, Alemania), GastroPlus versión 5.2 (Simulations Plus, Inc., Lancaster, CA, Estados Unidos) y WinNonlin® Professional (versión 5.2, Pharsight Corp., Mountain View, CA, Estados Unidos).

La AUC (superficie debajo de la curva del curso de tiempo-concentración), que se alcanzó durante el experimento, se refirió al efecto farmacológico medido, es decir, el mantenimiento de la preñez alcanzado. El modelo permitió así la estimación de valores de AUC_{50} .

Se halló una diferencia estadísticamente significativa de las potencias gestagénicas in vivo entre la drospirenona y los compuestos según la invención con valores de AUC_{50} más de seis veces inferiores para los compuestos según la invención. Sobre la base de la relación entre la exposición sistémica y la acción, se calculó la AUC en sangre que es necesaria para alcanzar el 80% de mantenimiento de la preñez en el modelo de rata (Tabla 2).

	AUC (sangre, calculada) en ratas necesaria para el 80% de mantenimiento de la preñez
Drospirenona	1346 (µg*h/L)
Compuesto del Ejemplo 1	210 (µg*h/L)

Tabla 2: Exposición necesaria para alcanzar el mantenimiento de la preñez (calculada)

Acción antimineralocorticoide de los compuestos en ratas adrenalectomizadas (ensayos de diuresis)

La acción antimineralocorticoide de los compuestos se determinó tal como se describe en Losert et al. (Losert, W., Casals-Stenzel, J., and Buse, M. (1985). Progestogens with antimineralocorticoid activity. Arzneimittelforschung 35, 459-471).

Se adrenalectomizaron animales machos con un peso de 180-200 g 5 días antes del experimento y se sustituyeron con glucocorticoides. El día 5 después de la adrenalectomía se realizó un experimento de diuresis. A los animales se aplicó una infusión continua de solución isotónica de NaCl más 5% de glucosa i. v. Con la administración simultánea de 1 µg/kg/h de d-aldosterona, se logro un efecto constante mineralocorticoide, reconocible por retención de sodio ca-liuresis. Los compuestos de ensayo se aplicaron s. c. en distintas dosificaciones (3, 10 y 30 mg/kg), y la eliminación de la retención de sodio inducida por la aldosterona muestra un efecto antimineralocorticoide.

22

Evaluación:

Los animales se mantuvieron en jaulas metabólicas y se juntaron fracciones de orina por hora. Se determinó la concentración de iones sodio y potasio en la orina por medio de un procedimiento fotométrico con llama, y se calculó el cociente de Na/K. Los cocientes de Na/K se aplicaron en función del tiempo y se determinó la superficie debajo de la curva [AUC].

La ED₅₀ (concentración en la que se produce el efecto semimáximo) se determinó como magnitud para la potencia antimineralocorticoide.

Se halló que los compuestos según la invención son aproximadamente la mitad de fuertes a aproximadamente igual de fuertes como antimineralocorticoides que la drospirenona.

	ED ₅₀
Drospirenona	6,7 mg/kg
Compuesto del Ejemplo 1	5,9 mg/kg/d
Compuesto del Ejemplo 2	12,36 mg/kg/d

Tabla 3: Acción antimineralocorticoide de los compuestos en el ensayo de diuresis

Acción antiandrogénica de los compuestos *in vitro* en el ensayo de transactivación antiandrogénica:

La acción antiandrogénica se realizó tal como se describió en Schneider et al. (Schneider K., Graf E., Irran E., Nicholson G., Stainsby F. M., Goodfellow M., Borden S. A., Keller S., Süßmuth R. D. y Fiedler H. P. (2008) Bendi-

goles A~C, New Steroids from *Gordonia australis* Acta 2299, J. Antibiotics (Tokio) 61 (6), 356 -364).

Para cultivar las células utilizadas para el ensayo, se usó como medio de cultivo RPMI (PAA, #E15-49) con 10% de FCS, 200 mM de L-glutamina, 100 U/100 µg/ml de penicilina/estreptomicina. Las líneas celulares informantes (células PC3 establemente transfectadas con receptor de andrógenos humanos (hAR) así como un constructo informante que contiene la luciferasa bajo control de un promotor que responde a los andrógenos (MMTV)) se cultivaron en una densidad de 4×10^4 células por cavidad en placas de cultivo de tejido blancas transparentes con 96 cavidades cada una (Perkin Elmer, #P12-106-017) y se mantuvieron en medio de cultivo con 3% de DCC-FCS (suero tratado con carbón activado, para eliminar los componentes perturbadores contenidos en el suero). Los compuestos por ensayar se añaden ocho horas más tarde, y las células se incubaron con los compuestos durante 16 horas. Los ensayos se realizaron tres veces. Al final de la incubación, se eliminó el medio que contenía el efector y se reemplazó por buffer de lisis. Después de haber añadido el sustrato de ensayo de la luciferasa (Promega, #E1501), se incorporaron las placas con las 96 cavidades en un luminómetro de microplacas (Pherastar, BMG Labtech), y se midió la luminiscencia. Los valores de IC_{50} se evaluaron usando un software para calcular las relaciones de dosis-efecto. La eficacia indica el porcentaje del máximo efecto en comparación con el efecto máximo de

AB

un antiandrógeno de referencia (hidroxiflutamida).

Se halló que los compuestos según la invención son menos antiandrog nicamente activos *in vitro* que la drospirenona.

	IC ₅₀ [�M]	Eficacia
Drospirenona	0,12	40,3
Compuesto del Ejemplo 1	0,24	19,3
Compuesto del Ejemplo 2	0,16	31,9

Tabla 4: Acción antiandrogénica de los compuestos en el ensayo de transactivación

Acción antiandrogénica de los compuestos en ratas orquidec-
tomizadas (Hershberger):

Se determinó la acción antiandrogénica de los compuestos tal como se describe en Muhn et al. (Muhn, P., Krattenschmacher, R., Beier, S., Elger, W., and Schillinger, E. (1995). Drospirenone: a novel progestogen with antiminer-
alocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological
characterization in animal models. Contraception 51, 99-
110).

En este caso, se ensayó la idoneidad de los compuestos de inhibir el crecimiento de la próstata, vesícula seminal y M. levator ani en función de los andrógenos en ratas jóvenes, machos, castradas y con andrógeno sustituido.

Para ello, primero se castran ratas jóvenes. Ocho días después de la orquidectomía, los animales reciben durante siete días 1 mg/kg/día de propionato de testosterona (TP)

s.c. solo o en combinación con las sustancias de ensayo (10 mg/kg/día) .

El día 15 después de la orquidectomía, se matan los animales y se preparan la próstata, la vesícula seminal y M. levator ani y se determina el peso húmedo relativo. El crecimiento inhibido inducido por andrógenos sirve como magnitud para el efecto antiandrogénico de la sustancia de ensayo. El efecto antiandrogénico se convirtió en porcentaje de inhibición, con efecto total (100% de inhibición) con un peso de la próstata equivalente al control del vehículo y 0% de inhibición con un peso de la próstata equivalente al tratamiento con TP.

	Efecto antiandrogénico (% de inhibición)
Drospirenona	22,5%
Compuesto del Ejemplo 1	< 0%
Compuesto del Ejemplo 2	3,8%
Ciproteronacetat	73,1%

Tabla 5: Acción antiandrogénica de los compuestos en ratas orquidectomizadas Ratten

Concordantemente con su perfil clínico, se halló que el acetato de ciproterona muestran un fuerte efecto antiandrogénico y la drospirenona muestra un efecto antiandrogénico menor, pero más claro. Contrariamente a ello, se halló que los compuestos según la invención no muestran ningún efecto antiandrogénico.

Acción antiandrogénica de los compuestos en ratas orquidec-
tomizadas, ensayo de la expresión génica

Como modificación del ensayo de Hershberger descrito con anterioridad, se mataron adicionalmente animales 24 horas después del primer tratamiento (1 mg/kg de TP, 10 mg/kg de sustancia de ensayo) y los tejidos de próstata se congelaron por shock inmediatamente después de la autopsia y luego se emplearon para el aislamiento de mRNA. Por medio de un procedimiento de PCR cuantitativo (TaqMan), se ensayó la inducción (factor de inducción de x veces) de genes estimulados con andrógeno, por ejemplo, la biosíntesis de esteroides (p.ej.o, IDI1, NM_004508.2), como magnitud para la acción androgénica de TP o bien su inhibición por medio de los compuestos según la invención. La inhibición se convirtió en % de inhibición con inhibición total (100%) con un factor de inducción de 1, y 0% de inhibición con un factor de inducción de TP.

	Factor de inducción de x veces de IDI1 mARN después de la administración de TP	Efecto antiandrogé- nico (% de inhibición)
Control (TP)	7,07	0%
TP + DRSP	5,39	27%
TP + Ejemplo 1	7,89	< 0%
TP + CPA	1,53	91%

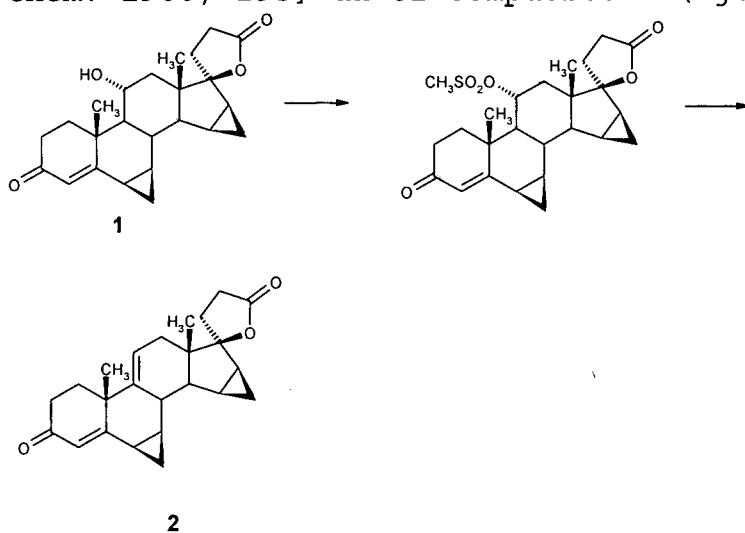
TP = propionato de testosterona; DRSP = drospirenona; CPA = acetato de ciproterona

Tabla 6: Acción antiandrogénica de los compuestos: alteración de la expresión génica

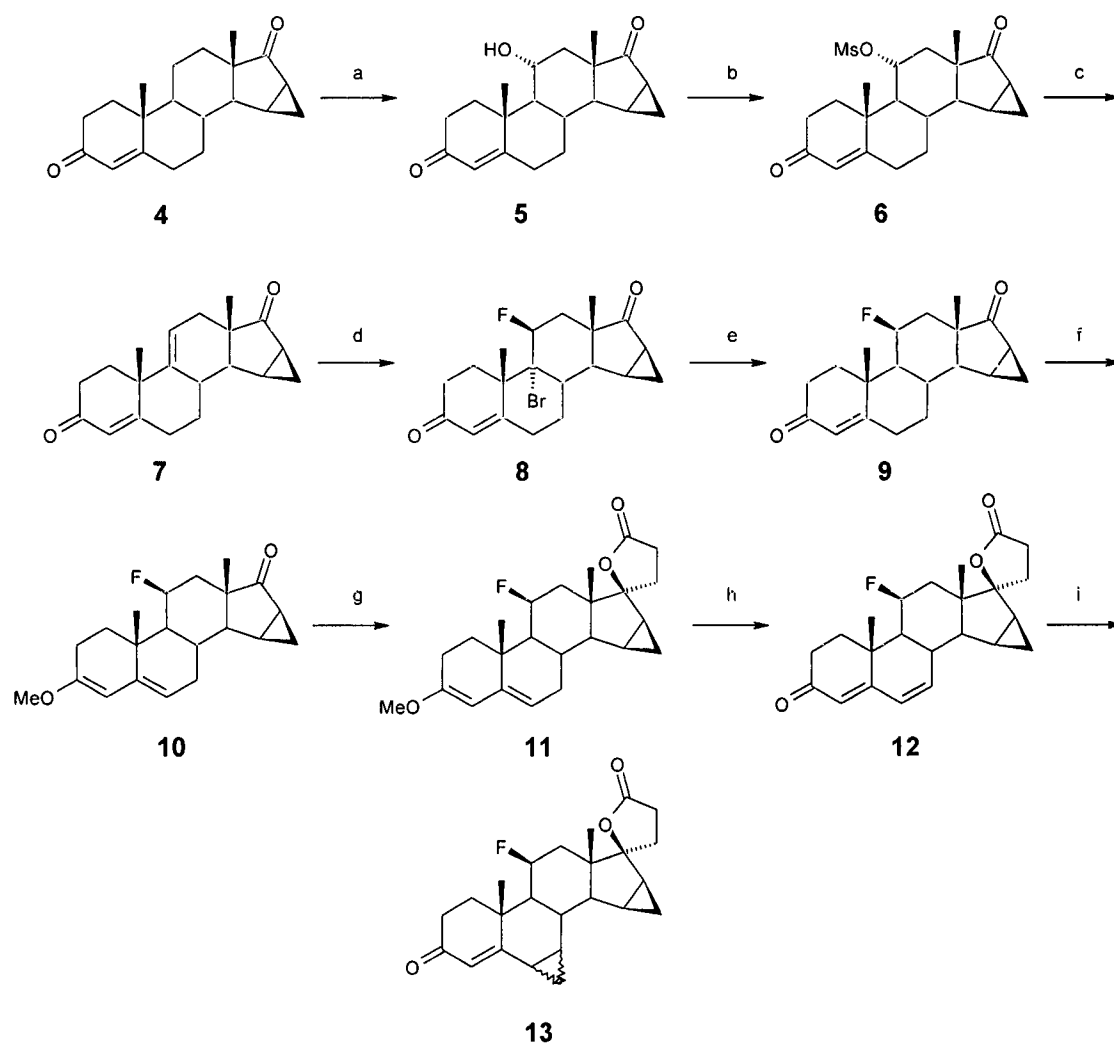
Concordantemente con su perfil clínico, se halló que el acetato de ciproterona muestra un fuerte efecto antiandrogénico y la drospirenona muestra un efecto androgénico menor, pero claro. Contrariamente a ello, se halló que el compuesto del Ejemplo 1 según la invención no muestra ningún efecto antiandrogénico.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan tal como se describen a continuación según la invención. La ruta de síntesis para las nuevas pregn-4-en-21,17-carbolactonas sustituidas en el anillo C de acuerdo con el Esquema 1 se desprende, p.ej., del conocido compuesto 1 [CAS: 95218-07-8, Nickisch et al. *J. Med. Chem.* 1985, 546-550].

La incorporación de un enlace doble $\Delta^{9,11}$, por ejemplo, por mesilación y separación [Chamberlin et al. *J. Org. Chem.* 1960, 295] da el compuesto 2 (Ejemplo 1).



Esquema 1



E

Esquema 2

Condiciones: a) *Aspergillus ochraceus*; b) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, piridina, DMAP; c) NaOAc , AcOH , Ac_2O ; d) dibromodimetilhidantoína, HF -piridina (al 70%), diclorometano; e) Et_3SnH / ALEN / benceno; f) 2,2-dimetoxipropano, piridinio- $p\text{TsOH}$; g) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OP}(\text{NMe}_2)_2$, $n\text{-BuLi}$, THF; h) 1. N-metilpirrolidona, NaOAc / H_2O , dibromodimetilhidantoína, 2. LiBr / Li_2CO_3 ; i) $(\text{CH}_3)_3\text{SO-I}$, DMSO, NaH .

El Esquema 2 muestra otro procedimiento antes de la preparación del compuesto según la invención.

De la conocida $15\beta,16\beta$ -metilen-androst-4-en-3,17-diona [Wiechert et al. *Chem. Ber.* 106, 1973, 888] (4) se obtiene

(5) por hidroxilación microbiológica en un recipiente de fermentación con microorganismos que producen una hidroxilación del esteroide en posición 11, en especial la posición 11 α , p.ej., de las especies *Absidia* sp., *Acremonium* sp., *Ascochyta* sp., *Aspergillus* sp., *Bacillus* sp., *Beauveria* sp., *Botryodiplodia* sp., *Caldariomyces* sp., *Calonectria* sp., *Colletotrichum* sp., *Curvularia* sp., *Fusarium* sp., *Gibberella* sp., *Gloeosporium* sp., *Glomerella* sp., *Gnomonia* sp., *Haplosporella* sp., *Helicostylum* sp., *Helminthosporium* sp., *Metarhizium* sp., *Mucor* sp., *Nigrospora* sp., *Rhizopus* sp., *Sporotrichum* sp., *Syncephalastrum* sp., und *Wojnowicia* sp.

En especial, se usan *Absidia orchidis*, *Absidia coerulea*, *Acremonium strictum*, *Ascochyta clematidina*, *Aspergillus alliaceus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus variegatus*, *Bacillus megaterium*, *Beauveria bassiana*, *Beauveria tenella*, *Botryodiplodia malorum*, *Caldariomyces fumago*, *Calonectria decora*, *Colletotrichum phomoides*, *Curvularia lunata*, *Fusarium oxysporium*, *Fusarium solani*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Gloeosporium fructigenum*, *Gloeosporium higginsianum*, *Gloeosporium kaki*, *Gloeosporium laticolor*, *Gloeosporium olivarium*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helminthosporium* sp., *Helicostylum piriforme*, *Metarhizium*

anisopliae, *Mucor plumbeus*, *Mucor spinosus*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus cohnii*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus kazaensis*, *Rhizopus microsporus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus shanghaiensis*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus tritici*, *Sporotrichum sulfurescens*, *Syncephalastrum racemosum*, *Wojnowicia graminis* und *Wojnowicia hirta*.

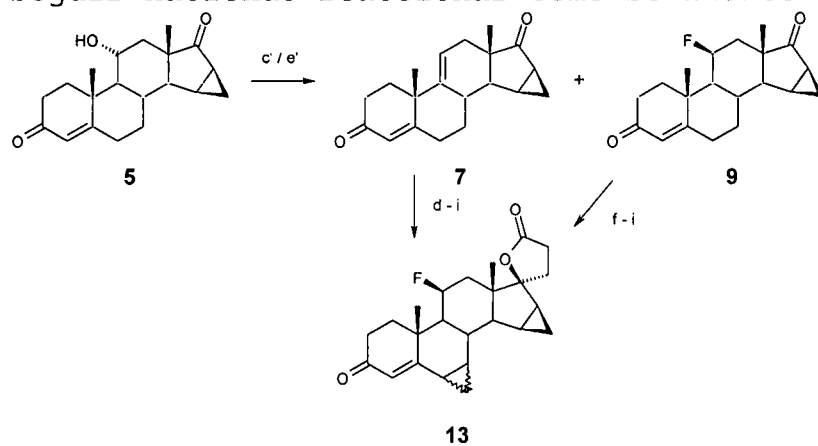
En particular, se usan *Absidia orchidis* (ATCC 6647), *Acremonium strictum* (NRRL 5759), *Ascochyta clematidina* (CBS), *Aspergillus alliaceus* (ATCC 10060), *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus nidulans* (ATCC 11267), *Aspergillus niger* (ATCC 9142, ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NRRL405, NRRL 410, CBS 13252, ATCC 46504), *Aspergillus varicolor* (ATCC 10067), *Bacillus megaterium* (ATCC 13363), *Beauveria bassiana* (IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736, ATCC 7159), *Botryodiplodia malorum* (CBS 13450), *Caldariomyces fumago* (ATCC 16373), *Calonectria decora* (ATCC 14767), *Curvularia lunata* (IX 3, NRRL 2380), *Fusarium solani* (ATCC 12823), *Fusarium oxysporum* (ATCC 7808), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 12097, ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16646, IFO 6459, IFO 6425, IFO 6470, ATCC 15093, ATCC 10529, IFO 5257, ATCC 56596, ATCC 64682), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837), *Helicostylum piriforme* (ATCC

8992), *Helminthosporium* sp. (NRRL 4671), *Metarhizium anisopliae* (IFO 5940), *Mucor plumbeus* (CBS 29563), *Nigrospora sphaerica* (ATCC 12772), *Rhizopus arrhizus* (ATCC 11145), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858, ATCC 34102, CBS 32947), *Rhizopus stolonifer* (ATCC 15441), *Syncephalastrum racemosum* (IFO 4827) y *Wojnowicia graminis* (CBS 89168).

El 11-hidroxiesteroide 5 luego se convierte por ejemplo por mesilación y eliminación básica del ácido metansulfónico en el derivado $\Delta^{9(11)}$ 7. Este se puede convertir, por ejemplo, por medio de una bromofluoración del enlace doble $\Delta^{9(11)}$ según procedimientos conocidos, por ejemplo, con reactivo de Olah / N-bromosuccinimida [Olah et al. *Synthesis* 1973, 780] en la diona 8, y por medio de desbromación reductiva, p.ej., con hidruro de tributilestaño, en la fluorodiona 9. Después de proteger el sistema de 4-en-3-ona (9) como éter dienólico 10, se establece la espirolactona, p.ej., según el método de Sturtz [*Synthesis* 1980, 289] o alternativamente a través de procedimientos conocidos [Bittler *Angew. i.e.* 21 1982, 696; Laurent J. *Steroid Biochem.* 19 1983, 771]. El compuesto 11 se puede convertir, p.ej., por bromación del éter dienólico análogamente a la disposición de [J. A. Zderic, Humberto Carpio, A. Bowers y Carl Djerassi *Steroids* 1 1963, 233] y separación de bromuro de hidrógeno por calentamiento del compuesto de 6-bromo con reactivos básicos como, p.ej., LiBr o Li₂CO₃ en solventes apróticos como, p.ej., dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona a temperaturas de 50-120°C o al calentar los com-

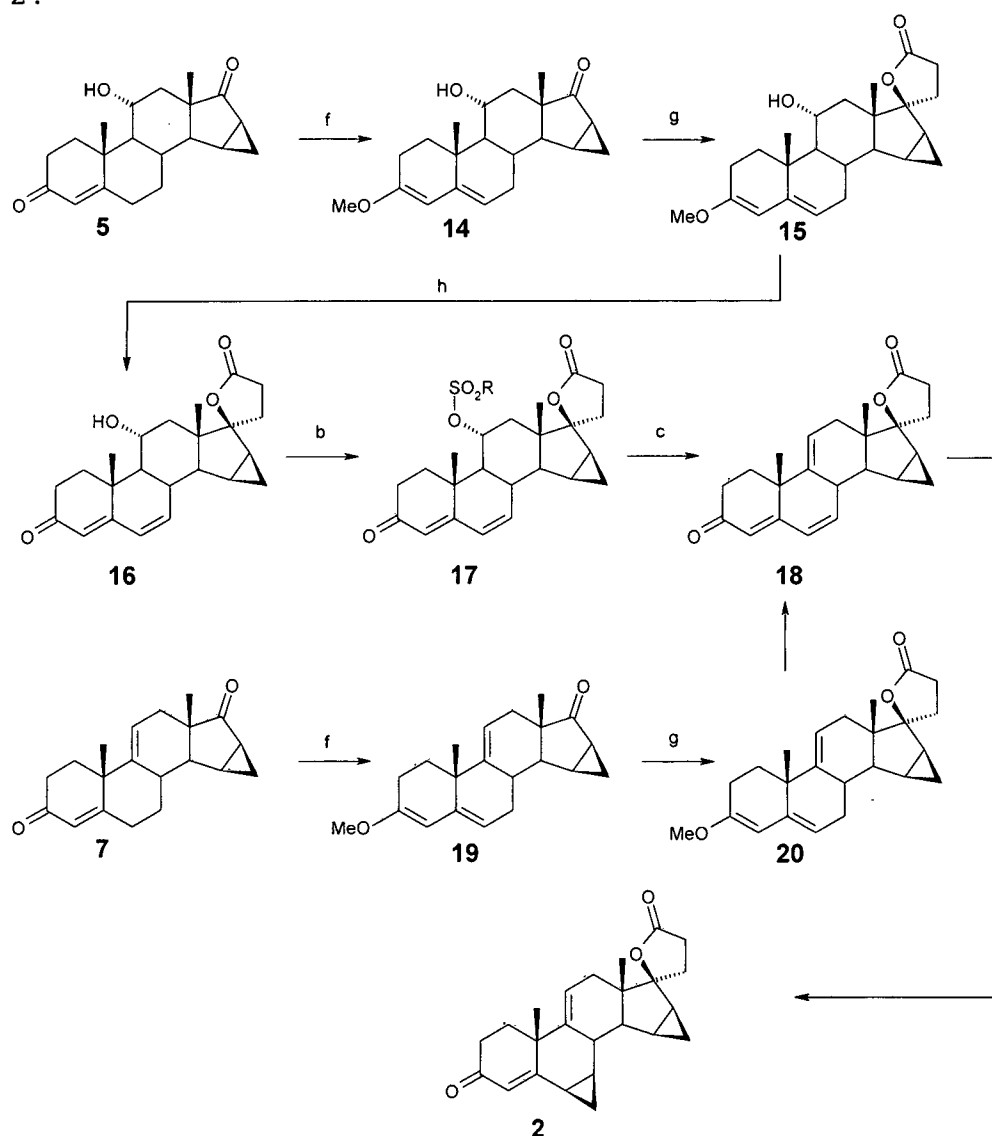
puestos de 6-bromo en un solvente como colidina o lutidina, en la 4,6-dien-3-ona 12. El compuesto 12 se convierte por metenilación del enlace doble Δ^6 según procedimientos conocidos, p.ej., con metiluro de dimetilsulfoxonio [ver, p.ej., los documentos DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291, 029; E. J. Corey y M. Chaykovsky, *J.Am.Chem. Soc.* 84 1962, 867] en un compuesto 13, por lo cual se obtiene una mezcla de los isómeros α y β (la relación depende de los sustratos utilizados, preponderando el isómero β más claramente), que se puede separar, p.ej., por cromatografía en cada uno de los isómeros.

La incorporación de un grupo 11-flúor se puede realizar también según el Esquema 3, por ejemplo, a partir de una 11-hidroxi-4-en-ona 5 por reacción con fluoruro de nonaflilo y DBU en un solvente orgánico, p.ej., tetrahidrofurano [ver, p.ej., Bennua-Skalmowsky, *Tet. Lett.* 1995, 2611] con la formación de una mezcla del esteroide de 11-flúor 9 antes mencionado, así como del derivado $\Delta^{9(11)}$ 7 también antes mencionado, que se puede separar, por ejemplo, por cromatografía en cada uno de los compuestos, y luego se puede seguir haciendo reaccionar como se indicó arriba.



Esquema 3

Condiciones: c' / e') NfF, DBU, THF; d - i) ver el Esquema 2.



Esquema 4

Para todas las condiciones de reacción, ver el Esquema 2 (R = metilo, tolilo)

A partir del 11-hidroxiesteroide 5, se puede obtener en cinco etapas la 4,6-dien-3-ona 18 según métodos previamente descritos, a partir de la que luego se obtiene el compuesto 2 según la invención por metinelación del enlace

doble 6,7 (ver arriba).

La 4,6-dien-3-ona 18 también es accesible a partir de la 4-en-3-ona 7 en tres etapas según los métodos antes descritos.

En el caso de los compuestos intermediarios de las fórmulas 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, se trata de compuestos completamente nuevos. Por ello, pertenecen todos al objeto de la presente invención.

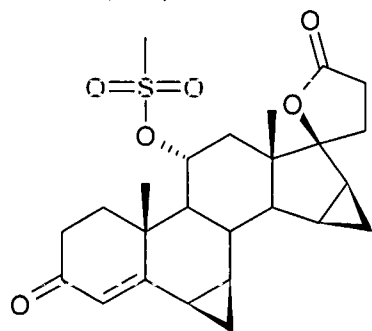
Además, su uso como compuestos de partida e intermediarios de los compuestos de la fórmula general I pertenecen al objeto de la presente invención.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención con mayor detalle:

Ejemplo 1

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona

a) **6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 α -mesiloxi-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona**

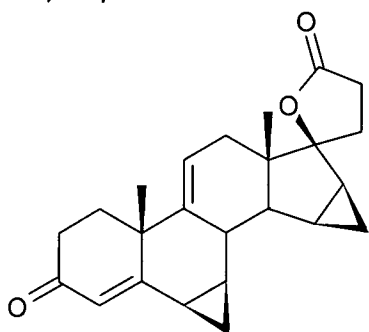


Una solución de 25 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 α -hidroxi-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona [CAS: 95213-07-8, Nickisch et al. *J. Med. Chem.* 1985, 546-550] en 250 ml de piridina se mezcló a 0 °C gota a gota con 21,7 ml

de cloruro de mesilo, se agitó durante 2 horas a 25 °C. Luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y solución de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío a 40°C. Se obtuvieron 30 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 α -mesiloxi-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona pura en forma de sólido.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ = 6,01 (s, 1H), 5,46 (d(br), 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,56-2,46 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (d(br), 1H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,81 (dd(br), 1H), 1,72 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,58 (m, 1H).

b) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona



Una solución de 18,5 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 α -mesiloxi-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona en 50 ml de ácido acético se mezcló a 25°C con 0,5 ml de acetanhídrido, se agitó durante 8 horas a 100°C de temperatura de baño. Luego se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio neutral, se secó sobre sulfato de sodio, y se concen-

tró al vacío a 40°C. Se obtuvieron 15,2 g de 6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona cruda. Después de cromatografiar en gel de sílice con hexano / acetato de etilo, se obtuvieron 7,5 g de producto crudo en forma de sólido.

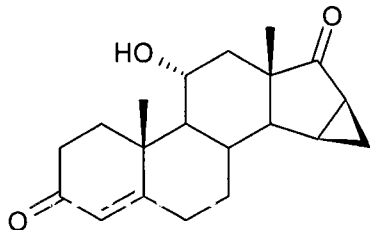
MS (EI): m/z = 364 (M⁺);

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,07 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,75-2,51 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 3H), 2,22-1,84 (m, 5H), 1,77-1,41 (m, 3H), 1,32-1,23 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,84 (m, 1H).

Ejemplo 2

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -fluoro-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona

a) 11 α -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona



Un matraz de Erlenmeyer de 2 L, que contenía 1 l de una solución nutritiva esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C de 3% de glucosa monohidrato, 1% de agua de maíz hinchado, 0,2% de nitrato de sodio, 0,1% de hidrógeno-fosfato de potasio, 0,2% de hidrógeno-fosfato dipotásico, 0,05% de cloruro de potasio, 0,05% de sulfato de magnesio heptahidratado y 0,002% de sulfato de hierro (II) heptahidratado (regulado a pH 6,0), se inoculó con un 2 ml de cultivo helado de DMSO de la cepa *Aspergillus ochraceus* (NEEL 405) y se agitó durante 71,5 horas a 27 °C en un agi-

tador rotativo a 165 revoluciones por minuto. Con este precultivo, se inoculó un fermentador de 20 L, que estaba recubierto con 19 l de medio estéril de la misma composición final, tal como se describió para el precultivo. Además, antes de la esterilización, se añadieron 1,0 ml de aceite de silicona y 1,0 ml de Synperonic para combatir la espuma. Este fermentador se incubó durante 47,5 horas a 0,7 bar de sobrepresión, una temperatura de 28 °C, una ventilación de 8 l por minuto y una velocidad de agitación de 350 revoluciones por minuto.

De este fermentador de 20 L, se extrajeron 2,5 l de precultivo, para inocular un fermentador de 50 L, que estaba recubierto con 47,5 l de medio estéril de la misma composición final, tal como se describió para el precultivo. Antes de la esterilización, se añadieron 2,5 ml de aceite de silicona y 2,5 ml de Synperonic. Después de una fase de crecimiento de 10 horas a 0,7 bar de sobrepresión, una temperatura de 28 °C, una ventilación de 10 l por minuto y una velocidad de agitación de 350 revoluciones por minuto, se añadió una solución de 10,0 g de 15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona en 200 ml de DMF. Se siguió agitando y aireando. Después de 26 horas, se cosechó el caldo de cultivo.

Del fermentador de 20 L se extrajeron 5,0 l de precultivo para inocular un fermentador de 100 L que estaba recubierto con 95,0 l de medio estéril de la misma composición final, tal como se describió para el precultivo. Antes de

la esterilización, se añadieron 5,0 ml de aceite de sílica y 5,0 ml de Synperonic. Después de una fase de crecimiento de 10 horas a 0,7 bar de sobrepresión, una temperatura de 28°C, una ventilación de 20 l por minuto y una velocidad de agitación de 350 revoluciones por minuto, se añadió una solución de 20,0 g de 15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona en 400 ml de DMF. Se siguió agitando y aireando. Después de 26,25 horas, se cosechó el caldo de cultivo.

Ambos caldos de cultivo se combinaron y se extrajeron con 60 l de metil-iso-butilcetona durante 19,75 horas. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta secar. El residuo se lavó con hexano para separar el aceite de sílica. Luego se cristalizó en acetona y se aislaron 19,2 g de (61% d. t.) de 11 α -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona.

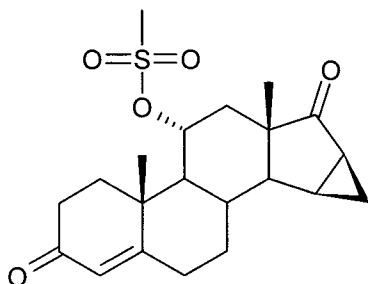
Se purificaron 100 mg a través de HPLC preparativa (250 x 40 mm, Luna C18, 10 μ , 100 Å, agua-acetonitrilo 70 : 30, 100 ml/min).

P. f.: 225/247-249 °C

$[\alpha]_D = +48,6^\circ$ (CHCl₃, c = 1.0700)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,04 (s, 3H), 1,13-1,37 (m, 8H), 1,62 (dt, 1H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,03-2,21 (m, 4H), 2,31-2,57 (m, 5H), 4,05 (m, 1H), 5,78 (s, 1H).

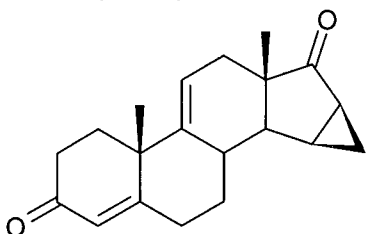
b) 11 α -Mesiloxi-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona



Una solución de 22 g de 11 α -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona en 220 ml de piridina se mezcló a 0 °C gota a gota con 23 ml de cloruro de mesilo, se agitó durante 2 horas a 25 °C. Luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y solución de cloruro de sodio neutral, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío a 40 °C. Se obtuvieron 24,7 g de 11 α -mesiloxi-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona.

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 5,81 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (m, 1H), 1,06 (s, 3H).

c) 15 β ,16 β -metilen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-diona



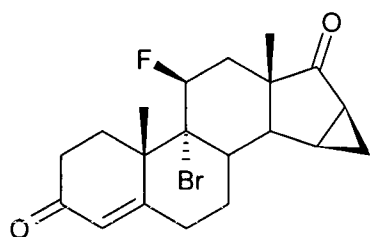
Una solución de 25,6 g de 11 α -mesiloxi-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona en 80 ml de ácido acético se mezcló a 25 °C con 0,82 ml de acetanhídrido y se agitó durante 8 horas a 100 °C de temperatura de baño. Luego se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio neutral, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío a 40

5

°C. Después de cristalizar en acetato de etilo, se obtuvieron 16,4 g 15 β ,16 β -metilen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-diona.

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 5,79 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,12-1,33 (2m, 2H), 1,00 (s, 3H).

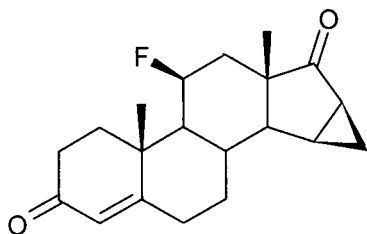
d) 9 α -Bromo-11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona



Una suspensión de 8,76 g de dibromhidantoína en 250 ml de diclorometano se mezcló lentamente con 24,5 ml de HF / piridina al 70%. En la solución obtenida se incorporaron 16,3 g de 15 β ,16 β -metilen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-diona y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre una mezcla de 200 ml de agua amoniacal (al 25%) y 300 ml de hielo, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío a 40 °C. Después de cristalizar el residuo en acetato de etilo, se obtuvieron 15,2 g de 9 α -bromo-11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona.

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 5,81 (m, 1H), 5,28 (dt, 1H), 1,695 (d, 3H), 1,175 (d, 3H).

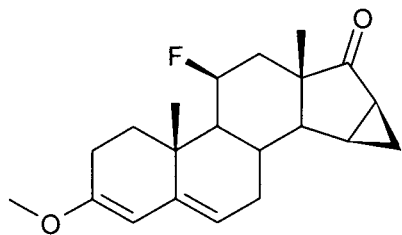
e) 11 β -Fluoro-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona



Una solución de 33,5 g de 9 α -bromo-11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona en 480 ml de benceno se agitó con 42 ml de hidruro de tributilestaño y 416 mg de azo-bis-isobutironitrilo durante 30 min a 80 °C. Se concentró al vacío y el residuo se cromatografió en Kieselgel 60. Después de cristalizar en acetato de etilo, se obtuvieron 18,7 g de 11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona.

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 5,73 (m, 1H), 5,28 (dq, 1H), 1,395 (d, 3H), 1,175 (d, 3H).

f) 11 β -Fluoro-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-androsta-3,5-dien-17-ona

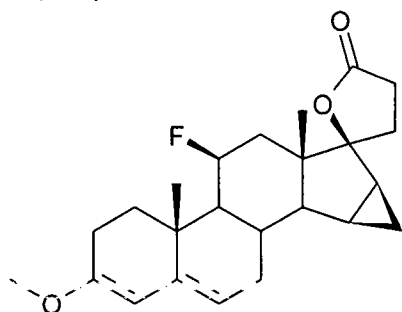


En una suspensión de 10,79 g de 11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona en 220 ml de 2,2-dimetoxipropano se incorporaron 1,3 g de tosilato de piridina. Luego se agitó durante 3 h a 100 °C de temperatura de baño. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 2,5 ml de trietilamina y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se agitó con 30 ml de metanol y se filtró por succión. Se obtuvieron 9,6 g de 11 β -fluoro-3-metoxi-

15 β ,16 β -metilen-androsta-3,5-dien-17-ona.

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 5,27-5,19 (m, 1,5H), 5,14 (m, 1H), 5,08 (q, 0,5 H), 3,60 (s, 3H), 1,17 (m, 6H).

g) 11 β -Fluoro-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolactona

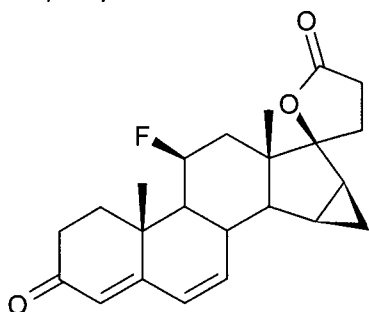


Se dispusieron 21 ml de solución 1,6 M de butil-litio (en hexano) a -50°C y se añadieron gota a gota 14 g de alil-tetrametilfosforodiamidato, disuelto en 30 ml de tetrahidrofurano. Después de 30 min de agitación a -20°C , se incorporaron 22 ml de N,N,N,N-tetrametiletandiamina y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de 15 g de 11 β -fluoro-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-androsta-3,5-dien-17-ona en 30 ml de tetrahidrofurano y se agitó posteriormente durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio neutral, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío a 40°C . Después de cristalizar en acetato de etilo, se obtuvieron 15,8 g de 11 β -fluoro-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolactona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 5,28-5,22 (m, 1,5H) 5,17 (m,

1H), 5,09 (q, 0,5 H), 3,63 (s, 3H), 1,20 (m, 6H), 0,53 (m, 1H)

h) 11 β -Fluoro-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona

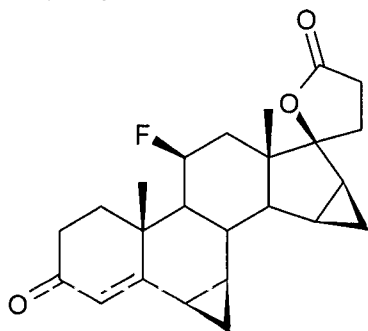


A una suspensión de 13,5 g de 11 β -fluoro-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolactona en 150 ml de 1-metil-2-pirrolidona se añadieron en porciones sucesivamente a 0 °C 14,5 ml de una solución al 10% de acetato de sodio y 5,11 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Luego se agitó durante 0,5 horas a 0°C (baño de hielo), se mezcló con 4,86 g de bromuro de litio así como 4,27 g de carbonato de litio, y se agitó durante 3,5 horas a 100 °C de temperatura de baño. Luego se vertió en agua helada / cloruro de sodio y se filtró el precipitado. Después de cromatografiar en Kieselgel 60 (elución con hexano / acetato de etilo 1:1) se obtuvieron 9,1 g de 11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona.

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 6,41 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,11 (dq, 1H), 1,31 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 0,60 (m, 1H).

i) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -fluoro-3-oxo-17-pregn-4-en-

57

21,17 β -carbolactona

A una solución de 13,41 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 250 ml de DMSO seco, se añadieron a temperatura ambiente en porciones 2,39 g de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) y se deja agitar a temperatura ambiente durante 3 horas una vez finalizada la adición. Luego se incorporaron 8,38 g de 11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio neutral, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío a 40°C. Para purificar, se cromatografió en Kieselgel 60 (elución con hexano:acetato de etilo 1:4). Se obtuvieron como fracción A 2,6 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -fluoro-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona.

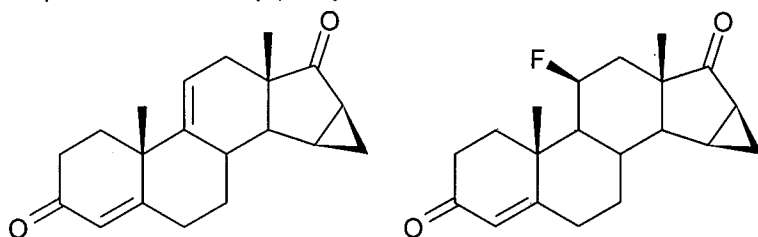
MS (EI): m/z = 384 (M^+), 349, 273, 260;

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 5,99 (s, 1H), 5,07 (d(br), 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,43 (d(br), 1H), 2,35 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,21 (m,

1H), 1,15 (d, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,59 (m, 1H).

Método de síntesis alternativo del Ejemplo 2:

c') 15 β ,16 β -metilen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-diona y e')
11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona



Una solución de 630 mg de 11 α -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona en 16 ml de tetrahidrofurano se mezcló a 0 °C gota a gota con 0,47 ml de 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (1,5-5) de modo tal que la temperatura interna no superara los 5°C. Luego se agitó durante 30 min a 0°C, se mezcló gota a gota con 0,55 ml de fluoruro de ácido perfluorobutan-1-sulfónico de modo tal que la temperatura interna no superara los 5°C y se agitó durante otras 1,5 horas a 0°C. Luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido sulfúrico 2 M, solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío a 40°C. Por cromatografía en gel de sílice, se obtuvo después de elución con hexano / acetato de etilo (1:1) 15 β ,16 β -metilen-androsta-4,9(11)-dien-3,17-diona como fracción 1.

1H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ = 5,79 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,12-1,33 (2m, 2H), 1,00 (s, 3H).

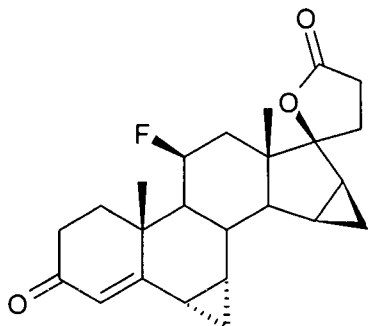
Como fracción 2, se aisló 11 β -fluoro-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona.

SA

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 5,73 (m, 1H), 5,28 (dq, 1H), 1,395 (d, 3H), 1,175 (d, 3H).

Ejemplo 3

6 α ,7 α ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -fluoro-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona



Como fracción B del Ejemplo 2 se obtuvieron 0,37 g de 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -fluoro-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona.

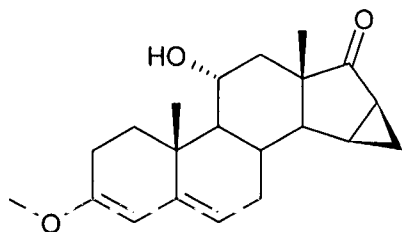
MS (EI): m/z = 384 (M^+);

^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 5,94 (s, 1H), 5,08 (d(br), 1H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,76 (ddd, 1H), 0,54 (m, 1H) 0,48 (m, 1H).

Métodos de síntesis alternativos del Ejemplo 1:

1.ª variante

a. **11 α -hidroxi-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-androst-3,5-dien-17-ona**

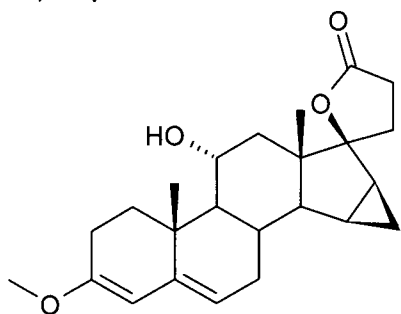


En una suspensión de 27 g de 11 α -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-androst-4-en-3,17-diona en 422 ml de 2,2-dimetoxipropano, se incorporaron 3,2 g de tosilato de piridina. Luego

se agitó durante 18 h a 100°C de temperatura de baño. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 10 ml de trietilamina y se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo se agitó con 60 ml de metanol y se filtró por succión. Se obtuvieron 14,3 g de 11 α -hidroxi-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-androst-3,5-dien-17-ona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5,33 (d, ancho, $J=3,8\text{Hz}$, 1H), 5,14 (s, ancho, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

b) 11 α -hidroxi-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolactona



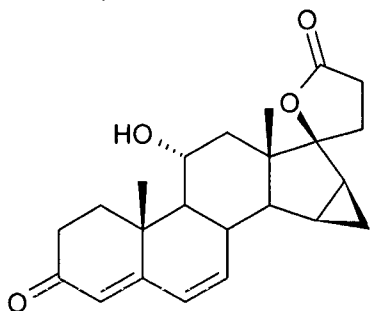
Se dispusieron 66,6 ml de solución 1,6 M de butil-litio (en hexano) a -50°C y se añadieron gota a gota 10,24 g de alil-tetrametilfosforodiamidato, disuelto en 13 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 30 min a -20°C, se incorporaron 16 ml de N,N,N,N-tetrametiletandiamina y luego se añadió gota a gota una solución de 5 g de 11 α -hidroxi-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-androst-3,5-dien-17-ona en 33,5 ml de tetrahidrofurano. Se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó luego durante 30 minutos. Luego se añadieron 25 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato



de etilo, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio neutral, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Después de cristalizar en éter diisopropílico, se obtuvieron 2,85 g de 11 α -hidroxi-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17-pregna-3,5-dien-21,17 β -carbolactona.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5,31 (d, ancho, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 5,14 (s, ancho, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,46 (m, 1H).

c) 11 α -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona

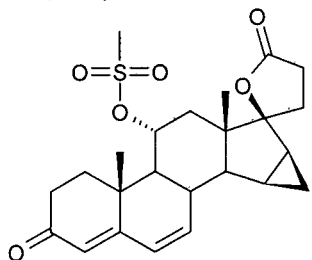


A una suspensión de 13,5 g de 11 α -hidroxi-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17-pregna-3,5,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona en 144 ml de 1-metil-2-pirrolidona, se añadieron en porciones sucesivamente a 0°C 14,8 ml de una solución al 10% de acetato de sodio y 4 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Luego se agitó durante 0,5 horas a 0°C (baño de hielo), se mezcló con 4,88 g de bromuro de litio y 4,31 g de carbonato de litio y se agitó durante 3 horas a 80°C de temperatura de baño. Luego se vertió en solución acuosa saturada helada de cloruro de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato

de sodio, se filtró y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se obtuvieron 12,8 g de 11 α -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona como producto crudo. Para fines analíticos, se cromatografió una muestra de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,34 (d, ancho, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 6,20 (d, ancho, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 5,71 (s, ancho, 1H), 4,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,57 (m, 1H).

d) 11 α -Mesiloxi-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona



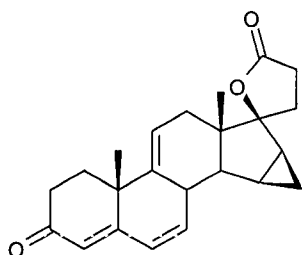
12,8 g de 11 α -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona se disolvieron en 113 ml de piridina. Luego se añadieron gota a gota 10,91 ml de cloruro de ácido metansulfónico. Se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente y se vertió en 1,5 l de agua helada. Después de agitar durante dos horas, se filtró por succión, la torta filtrante se secó y se cromatografió en gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Se obtuvieron 5,4 g de 11 α -mesiloxi-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,33 (d, ancho, $J=9,6\text{Hz}$, 1H),

of

6,23 (d, ancho, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 5,74 (s, ancho, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,59 (m, 1H).

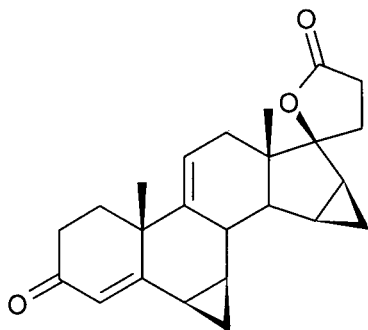
e) $15\beta,16\beta$ -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona



Se agitaron 14,8 ml de ácido acético, 0,16 ml de acetanhídrido y 2,44 g de acetato de sodio a 90°C , hasta que se disolvió el acetato de sodio. A esta solución, se añadieron 5,3 g de 11α -mesiloxi- $15\beta,16\beta$ -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6-dien-21,17 β -carbolactona. Después de agitar durante 5 horas a 100°C , se vertió sobre agua helada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar la fase orgánica con agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secar sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró. Después de cromatografiar en gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo, se obtuvieron 2,12 g de $15\beta,16\beta$ -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,36 (d, ancho, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 6,24 (d, ancho, $J=9,6\text{Hz}$, 1H), 5,72 (s, ancho, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,09 (d, ancho, $J=11,7\text{Hz}$, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,59 (m, 1H).

f) $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona

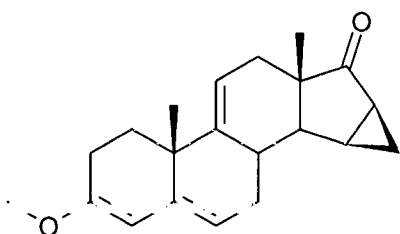


A una solución de 0,52 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 4 ml de DMSO seco se añadieron a temperatura ambiente en porciones 0,09 g de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas una vez finalizada la adición. Luego se incorporaron a 0 °C 0,2 g de $15\beta,16\beta$ -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona y se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Luego se incorporó la preparación en 100 ml de ácido sulfúrico (8% en volumen) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Tras concentrar al vacío y cromatografiar en gel de sílice con un eluyente de acetato de etilo y hexano, se obtuvieron 30 mg de $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona.

Datos espectroscópicos, comp. Ejemplo 1b.

2.ª Variante

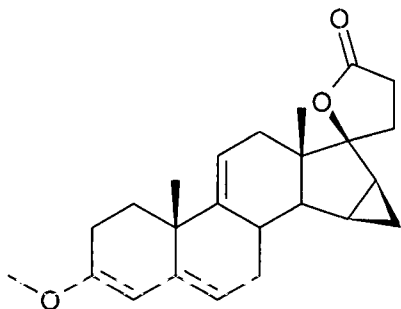
a. 3-Metoxi- $15\beta,16\beta$ -metilen-androst-3,5,9(11)-trien-17-ona



En una suspensión de 6,4 g de 15 β ,16 β -metilen-androst-4,6,9(11)-trien-3,17-diona en 106 ml de 2,2-dimetoxipropano, se incorporaron 0,8 g de tosilato de piridina. Luego se agitó durante 6 h a 100°C de temperatura de baño. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de piridina y se concentró después de 5 minutos al vacío hasta sequedad. El residuo se agitó con 130 ml de metanol y se filtró por succión. Se obtuvieron 4,15 g de 3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-androst-3,5,9(11)-trien-17-ona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 5,47 (s, ancho, 1H), 5,33 (s, ancho, 1H), 5,19 (s, ancho, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

b) 3-Metoxi-15 β ,16 β -metilen-17-pregna-3,5,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona

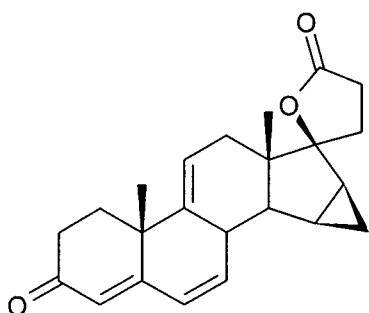


Se dispusieron 42,2 ml de solución 1,6 M de butil-lítico (en hexano) a -50°C y se añadieron gota a gota 6,51 g de alil-tetrametilfosforodiamidato, disuelto en 11,4 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 30 min a -20°C,

se incorporaron 10,21 ml de N,N,N,N-tetrametiletandiamina y luego se añadió gota a gota una solución de 4,14 g de 3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-androst-3,5,9(11)-trien-17-ona en 29,4 ml de tetrahidrofurano. Se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó luego durante 30 minutos. Luego se añadieron 21 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio neutral, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, con lo cual se inició la cristalización. Tras filtrar por succión del solvente residual, se obtuvieron 3,14 g de 3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-3,5,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 5,45 (s, ancho, 1H), 5,32 (s, ancho, 1H), 5,18 (s, ancho, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

c) 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona



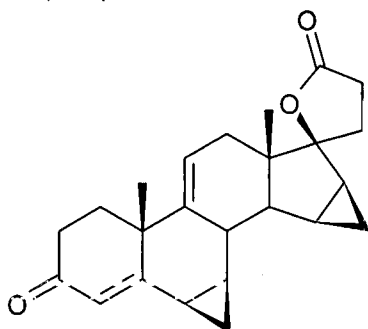
A una suspensión de 2,2 g de 3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17-pregna-3,5,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona en 35 ml de 1-metil-2-pirrolidona, se añadieron en porciones sucesivamente a 0°C 1,7 ml de una solución al 10% de acetato de so-

58

dio, así como 0,6 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. Luego se agitó durante 0,5 horas a 0°C (baño de hielo), se mezcló con 0,83 g de bromuro de litio, así como 0,74 g de carbonato de litio, y se agitó durante 3,5 horas a 100°C de temperatura de baño. Luego se vertió en agua helada/cloruro de sodio y se filtró el precipitado. Después de cromatografiar en Kieselgel 60 (elución con hexano/acetato de etilo 1:1) se obtuvieron 1,2 g de 15 β ,16 β -metilen-3-oxo-17-pregna-4,6,9(11)-trien-21,17 β -carbolactona.

Para datos espectroscópicos, comparar la 1.ª variante e.

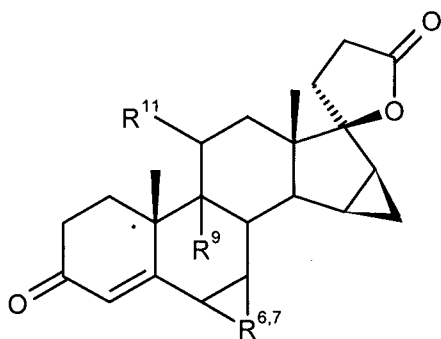
d) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona



Realización y elaboración, comp. 1.ª variante f.

REIVINDICACIONES

1. Pregn-4-en-21,17-carbolactonas de la fórmula general I



fórmula I

en donde

$R^{6,7}$ es un metileno en posición α o β y

R^9 es un átomo de hidrógeno y R^{11} es un átomo de bromo, cloro o flúor, o

R^9 y R^{11} son juntos un enlace.

2. Pregn-4-en-21,17-carbolactonas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizadas** porque R^9 se halla en la posición α .

3. Pregn-4-en-21,17-carbolactonas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizadas** porque R^{11} se halla en la posición β .

4. Pregn-4-en-21,17-carbolactonas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizadas** porque el átomo de halógeno R^{11} es un átomo de flúor o de cloro.

5. Pregn-4-en-21,17-carbolactonas de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizadas** porque el átomo de halógeno R^{11} es un átomo de flúor.

6. $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona de acuerdo con la reivindicación

59

1.

7. Pregn-4-en-21,17-carbolactonas de acuerdo con la reivindicación 1, a saber,
11 β -cloro-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona
6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -flucoro-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona
6 α ,7 α ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -flucoro-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona.

8. Preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, así como un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 8 que contienen 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregna-4,9(11)-dien-21,17 β -carbolactona.

10. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 8 que contienen 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-11 β -flucoro-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona.

11. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 8, 9 ó 10 que también contienen al menos un estrógeno.

12. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 11 que contienen etinilestradiol.

13. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 11, que contienen un estrógeno natural.

14. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la rei-

vindicación 13, que contienen estradiol.

15. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 13, que contienen valerato de estradiol.

16. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 13, que contienen al menos un estrógeno conjugado.

17. 11α -hidroxi- $15\beta,16\beta$ -metilen-androst-4-en-3,17-diona como compuesto de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula general I.

18. Procedimiento para preparar 11α -hidroxi- $15\beta,16\beta$ -metilen-androst-4-en-3,17-diona, **caracterizado** porque la $15\beta,16\beta$ -metilen-androst-4-en-3,17-diona se hidroxila en un recipiente de fermentación con microorganismos de las especies *Absidia* sp., *Acremonium* sp., *Ascochyta* sp., *Aspergillus* sp., *Bacillus* sp., *Beauveria* sp., *Botryodipoldia* sp., *Caldariomyces* sp., *Calonectria* sp., *Colletotrichum* sp., *Curvularia* sp., *Fusarium* sp., *Gibberella* sp., *Gloeosporium* sp., *Glomerella* sp., *Gnomonia* sp., *Haplosporella* sp., *Helicostylum* sp., *Helminthosporium* sp., *Metarhizium* sp., *Mucor* sp., *Nigrospora* sp., *Rhizopus* sp., *Sporotrichum* sp., *Syncephalastrum* sp. y *Wojnowicia* sp.

19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque se hidroxila con *Absidia orchidis*, *Absidia coerulea*, *Acremonium strictum*, *Ascochyta clematidina*, *Aspergillus alliaceus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*,

Aspergillus niger, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus variegator*, *Bacillus megaterium*, *Beauveria bassiana*, *Beauveria tenella*, *Botryodiplodia malorum*, *Caldariomyces fumago*, *Calonectria decora*, *Colletotrichum phomoides*, *Curvularia lunata*, *Fusarium oxysporium*, *Fusarium solani*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Gloeosporium fructigenum*, *Gloeosporium higginsianum*, *Gloeosporium kaki*, *Gloeosporium laticolor*, *Gloeosporium olivarum*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helminthosporium* sp., *Helicostylum piriforme*, *Metarhizium anisopliae*, *Mucor plumbeus*, *Mucor spinosus*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus cohnii*, *Rhizopus delemar*, *Rhizopus japonicus*, *Rhizopus kasaensis*, *Rhizopus microsporus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus shanghaiensis*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus tritici*, *Sporotrichum sulfurescens*, *Syncephalastrum racemosum*, *Wojnowicia graminis* y *Wojnowicia hirta*.

20. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizado** porque se hidroxila con *Absidia orchidis* (ATCC 6647), *Acremonium strictum* (NREFL 5759), *Ascochyta clematidina* (CBS), *Aspergillus alliaceus* (ATCC 10060), *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus nidulans* (ATCC 11267), *Aspergillus niger* (ATCC 9142, ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NREFL405, NRRL 410, CBS 13252, ATCC 46504), *Aspergillus variegator* (ATCC 10067), *Bacillus megaterium*

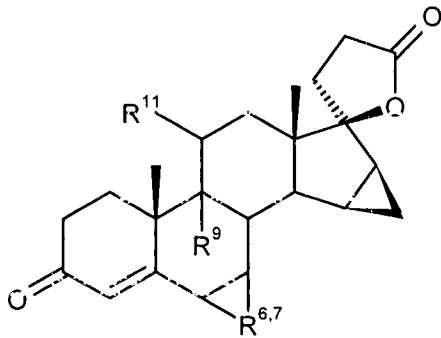
(ATCC 13368), *Beauveria bassiana* (IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736, ATCC 7159), *Botryodiplodia malorum* (CBS 13450), *Caldariomyces fumago* (ATCC 16373), *Calonectria decora* (ATCC 14767), *Curvularia lunata* (IX 3, NRRL 2380), *Fusarium solani* (ATCC 12823), *Fusarium oxysporum* (ATCC 7808), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 12097, ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16646, IFO 6459, IFO 6425, IFO 6470, ATCC 15093, ATCC 10529, IFO 5257, ATCC 56596, ATCC 64682), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837), *Helicostylum piriforme* (ATCC 8992), *Helminthosporium* sp. (NRRL 4671), *Metarhizium anisopliae* (IFO 5940), *Mucor plumbeus* (CBS 29563), *Nigrospora sphaerica* (ATCC 12772), *Rhizopus arrhizus* (ATCC 11145), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858, ATCC 34102, CBS 32947), *Rhizopus stolonifer* (ATCC 15441), *Syncephalastrum racemosum* (IFO 4827) y *Wojnowicia graminis* (CBS 89168).

61

PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONAS SUSTITUIDAS EN EL ANILLO C,
ASÍ COMO PREPARADOS FARMACÉUTICOS QUE LAS CONTIENEN

RESUMEN

La presente invención se refiere a pregn-4-en-21,17-carbolactonas sustituidas en el anillo C de la fórmula general I



fórmula I

en donde

$R^{6,7}$ es un metileno en posición α o β y

R^9 es un átomo de hidrógeno y R^{11} es un átomo de bromo, cloro o flúor, o

R^9 y R^{11} son juntos un enlace.

Los nuevos compuestos son antimineralocorticoides gestagénicos.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

62

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53772 WO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional PCT/EP 2009/003716	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 25/05/2009	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 02/05/2008
Solicitante EAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 4 hojas.

☐ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

☐ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la rectificación de un error obvio, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6bis(b))

c. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ La invención carece de unidad (ver campo III).

4. Con respecto al título,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las ilustraciones: figura N° ____.

☐ sugerida por el solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP2009/003716

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
INV.	C07J53/00	A61K31/58 A61P5/34 A61P5/42 A61P5/28
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Documentación mínima investigada (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)		
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
A	EP 1 903 051 A (ANTIBIOTICOS SPA [IT]) 26 de marzo de 2008 (2008-03-26) página 2, párrafo 2 ejemplo 2	1-20
A	MUHN P ET AL.: "DROSPIRENONE: A NOVEL PROGESTOGEN WITH ANTOMINERALOCORTICOID AND ANTIANDROGENIC ACTIVITY PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION IN ANIMAL MODELS" CONTRACEPTION, GERON-X, INC, LOS ALTOS, CA US Bd. 51, N° 2, 1 de febrero de 1995 (1995-02-01) página 99-110, XP000908817 ISSN: 0010-7824 página 106, columna 2, párrafo 3 – página 109, columna 2, párrafo 1	1-20
☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		
☐ Ver familia de patentes en el anexo		
Categorías particulares indicadas en publicaciones "A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "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) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada "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 "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 "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 "&" publicación que es miembro de la misma familia		
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
18 de septiembre de 2009		29/09/2009
Nombre y Dirección Postal del ISA SE Oficina de Patentes Europea NL – 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040; Fax N° (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Watchorn, Peter

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2009/003716

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
A	WO 2007/025780 A (RECORDATI IRELAND LTD (IE); RECORDATI CHEM PHARM (IT)) 8 de marzo de 2007 (2007-03-08) página 15, párrafo 53; ejemplo 36	1-20
A	US 3 539 558 S (BROWN EDWARD A) 10 de noviembre de 1970 (1970-11-10) columna 1, renglones 56-59 columna 2, renglones 23-60	1-20
A	US 3 095 412 A (BROWN EDWARD A) 25 de junio de 1963 (1963-06-25) columna 2, renglones 1-3 ejemplo 2	1-20
A	US 3 092 628 A (OBERSTER ARTHUR E ET AL.) 4 de junio de 1963 (1963-06-04) columna 1, renglones 57-70	1-20
A	EDWARD A BROWN ET AL.: "Steroidal Aldosterone Blockers. VII" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 6, 1963, páginas 732-735, XP002546375 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, página 732; compuestos 21, 3, 7 página 733; tabla I	1-20
A	EDWARD A BROWN ET AL.: "Steroidal Aldosterone Blockers. III" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY Bd. 25, 1960, páginas 96-99, XP002546376 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON página 97, tabla I; compuesto III	1-20

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/003716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J53/00 A61K31/58 A61P5/34 A61P5/42 A61P5/23

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 903 051 A (ANTIBIOTICOS SPA [IT]) 26 March 2008 (2008-03-26) page 2, paragraph 2 example 2	1-20
A	MUHN P ET AL: "DROSPIRENONE: A NOVEL PROGESTOGEN WITH ANTIMINERALOCORTICOID AND ANTIANDROGENIC ACTIVITY PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION IN ANIMAL MODELS" CONTRACEPTION, GERON-X, INC., LOS ALTOS, CA, US, vol. 51, no. 2, 1 February 1995 (1995-02-01), pages 99-110, XP000908817 ISSN: 0010-7824 page 106, column 2, paragraph 3 - page 109, column 2, paragraph 1 ----- -/--	1-20

☒ 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)

C 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

O 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

I 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.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2009

Date of mailing of the international search report

29/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/003716

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/025780 A (RECORDATI IRELAND LTD [IE]; RECORDATI CHEM PHARM [IT]) 8 March 2007 (2007-03-08) page 15, paragraph 53; example 36 -----	1-20
A	US 3 539 558 A (BROWN EDWARD A) 10 November 1970 (1970-11-10). column 1, lines 56-59 column 2, lines 23-60 example 1 -----	1-20
A	US 3 095 412 A (BROWN EDWARD A) 25 June 1963 (1963-06-25) column 2, lines 1-3 example 2 -----	1-20
A	US 3 092 628 A (OBERSTER ARTHUR E ET AL) 4 June 1963 (1963-06-04) column 1, lines 57-70 -----	1-20
A	EDWARD A. BROWN ET AL: "Steroidal Aldosterone Blockers. VII" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 6, 1963, pages 732-735, XP002546375 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. page 732; compounds 2I, 3, 7 page 733; table I -----	1-20
A	EDWARD A. BROWN ET AL: "Steroidal Aldosterone Blockers. III." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 25, 1960, pages 96-99, XP002546376 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON. page 97; table I; compound III -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/003716

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1903051	A	26-03-2008	US 2003076915 A1	27-03-2008
WO 2007025780	A	08-03-2007	NONE	
US 3539558	A	10-11-1970	NONE	
US 3095412	A	25-06-1963	NONE	
US 3092628	A	04-06-1963	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/003716

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07J53/00 A61K31/58 A61P5/34 A61P5/42 A61P5/28		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07J A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 903 051 A (ANTIBIOTICOS SPA [IT]) 26. März 2008 (2008-03-26) Seite 2, Absatz 2 Beispiel 2	1-20
A	MUHN P ET AL: "DROSPIRENONE: A NOVEL PROGESTOGEN WITH ANTIMINERALOCORTICOID AND ANTIANDROGENIC ACTIVITY PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION IN ANIMAL MODELS" CONTRACEPTION, GERON-X, INC., LOS ALTOS, CA, US, Bd. 51, Nr. 2, 1. Februar 1995 (1995-02-01), Seiten 99-110, XP000908817 ISSN: 0010-7824 Seite 106, Spalte 2, Absatz 3 - Seite 109, Spalte 2, Absatz 1 ----- -/--	1-20
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung, oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 18. September 2009		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 29/09/2009
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Watchorn, Peter

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/003716

16

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2007/025780 A (RECORDATI IRELAND LTD [IE]; RECORDATI CHEM PHARM [IT]) 8. März 2007 (2007-03-08) Seite 15, Absatz 53; Beispiel 36 -----	1-20
A	US 3 539 558 A (BROWN EDWARD A) 10. November 1970 (1970-11-10) Spalte 1, Zeilen 56-59 Spalte 2, Zeilen 23-60 Beispiel 1 -----	1-20
A	US 3 095 412 A (BROWN EDWARD A) 25. Juni 1963 (1963-06-25) Spalte 2, Zeilen 1-3 Beispiel 2 -----	1-20
A	US 3 092 628 A (OBERSTER ARTHUR E ET AL) 4. Juni 1963 (1963-06-04) Spalte 1, Zeilen 57-70 -----	1-20
A	EDWARD A. BROWN ET AL: "Steroidal Aldosterone Blockers. VII" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 6, 1963, Seiten 732-735, XP002546375 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. Seite 732; Verbindungen 2I, 3, 7 Seite 733; Tabelle I -----	1-20
A	EDWARD A. BROWN ET AL: "Steroidal Aldosterone Blockers. III." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 25, 1960, Seiten 96-99, XP002546376 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON. Seite 97; Tabelle I; Verbindung III -----	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/003716

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1903051	A	26-03-2008	US	2008076915 A1	27-03-2008
WO 2007025780	A	08-03-2007	KEINE		
US 3539558	A	10-11-1970	KEINE		
US 3095412	A	25-06-1963	KEINE		
US 3092628	A	04-06-1963	KEINE		



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-152259-00000-0000

Fecha: 2010-12-02 16:56:15

Tra: 11 PATENTE/II

Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVASOR

Eve: 278 FASENACIONALI

Folios: 66

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 D.C.,
2020



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

REFERENCIA	Radicación No.	10 152259
	Solicitud internacional	pct/ep2009/003716
	Fecha inicio fase nacional	02/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

10 02206

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 f) 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 II 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 enunciados. 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.

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

11 FEB. 2011



Bogotá D.C.,
2020



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

REFERENCIA	Radicación No.	10 152259
	Solicitud internacional	pct/ep2009/003716
	Fecha inicio fase nacional	02/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

0 2 2 0 7

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.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

11 FEB. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 FEB. 2011.
adpa11