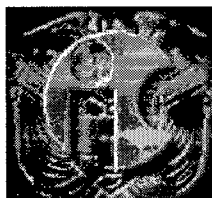


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-007864-00000-0000

Fecha: 2011-01-25 14:52:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169



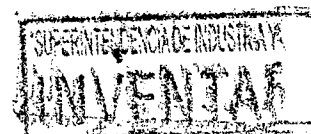
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD DE



PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

11-7864

54. TITULO: **DERIVADOS DE ESTRATRIENO QUE COMPRENDEN BIOISÓSTEROS HETEROCÍCLICOS PARA EL ANILLO FENÓLICO A**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07J 71/00 A61P 5/30 A61K 31/58**

71. SOLICITANTE: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

DOMICILIO: **Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania**

74. APODERADO: **J. IAN RAISBECK**

22. BOGOTA, D.C., _____

24-02-2011
Nº



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-007864- -00000-0000

Fecha: 2011-01-25 14:52:09

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 413 REPRESENTACION

Folios: 169

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:


☒

Patente de Invención.

☐

ente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

ítulo II.



SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemania

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: Calle 98 No. 18 - 71, Of. 602 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-1100 Fax: 601-1700

E-mail: ian.raisbeck@roclaw.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799



INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/005086

Fecha

14 DE JULIO DE 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/009828 A1

Fecha

28 DE ENERO DE 2010



Título (54) DERIVADOS DE ESTRATRIENO QUE COMPRENDEN BIOISÓSTEROS
HETEROCÍCLICOS PARA EL ANILLO FENÓLICO A

Clasificación Internacional (51)

CO7J 71/00 A61P 5/30 A61K 31/58

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

JULIO 24 DE 2008

(31) Número de Solicitud

08161108.9



Comprobante de pago No.

11-005825

Fecha

21 DE ENERO DE 2011

☐

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

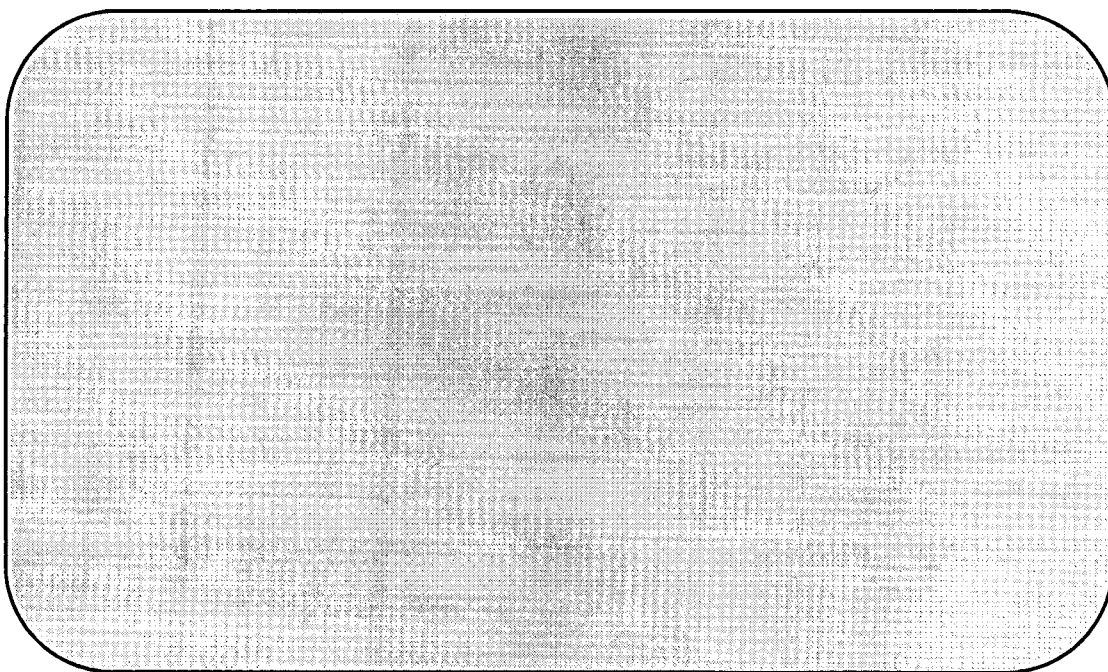
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

☐

FIGURA CARACTERÍSTICA:

☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Bta T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2009/005086

✓ 1. THORSTEN BLUME
Tschaikowskistrasse 16,
16552 Schildow
Alemania
Nacionalidad: Alemana ✓

✓ 2. DIETER HELDMANN
Conradstr. 38,
13509 Berlín
Alemania
Nacionalidad: Alemana ✓

✓ 3. NORBERT SCHMEES
Bondick-strasse 61,
13469 Berlín
Alemania
Nacionalidad: Alemana ✓

✓ 4. CHRISTIANE OTTO
Monbijouplatz 9,
10178 Berlín
Alemania
Nacionalidad : Alemana ✓

5. TIM WINTERMANTEL
✓ Maybachstr. 48a,
50670 Köln
Alemania
Nacionalidad: Alemana ✓

✓ 6. JOACHIM KUHNKE
Schulstrasse 16,
14482 Potsdam
Alemania
Nacionalidad: Alemana

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int. Cl.:	C07J 71/00, A61P 5/30, A61K 31/58
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	32) Fecha	(33) País
	08161108.9	24/07/2008	EP
		(72) Inventor(es)	Thorsten BLUME, Dieter HELDMANN, Norbert SCHMEES, Christiane OTTO, Tim WINTERMANTEL, Joachin KUHNKE.
		(74) Apoderado:	J. IAN RAISBECK
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21/01/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 14/07/2009		N° publicación: WO 2010/009828 A1
	N° de solicitud PCT/EP2009/005086		
(54) Titulo: " DERIVADOS DE ESTRATRIENO QUE COMPRENDEN BIOISÓSTEROS HETEROCÍCLICOS PARA EL ANILLO FENÓLICO A"			

RESUMEN

Nuevos derivados de pirazolo-estrieno y triazolo-estrieno, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades mediados por un receptor de estrógeno, tales como los sofocos, la sequedad vaginal, la osteopenia, la osteoporosis, la hiperlipidemia, la pérdida de función cognitiva, las enfermedades degenerativas del cerebro, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cerebrovasculares, los cánceres y la hiperplasia sensibles a hormonas (en tejidos que incluyen las mamas, el endometrio y el cuello uterino en las mujeres y la próstata en los hombres), la endometriosis, los fibroides uterinos, la osteoartritis; y como agentes anticonceptivos, solos o en combinación con un progestógeno o un antagonista de un progestógeno. Los compuestos de la invención son moduladores selectivos del receptor de estrógeno.

4



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-007864- -00000-0000

ES

Fecha: 2011-01-25 14:52:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

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

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

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

☐



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: _____

(51) Clasificación Internacional : C07J 71/00 A61P 5/30 A61K 31/58

(71) Solicitante(s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

(72) Inventor(es) Thorsten BLUME, Dieter HELDMANN, Norbert SCHMEES, Christiane OTTO, Tim WINTERMANTEL, Joachin KUHNKE.

(74) Apoderado: J. IAN RAISBECK

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	08161108.9	24/07/2008	EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **14/07/2009**
No. de solicitud **PCT/EP2009/005086**

(87)	Publicación internacional Fecha: 28/01/2010 Nº publicación: WO 2010/009828 A1
------	---

54) Titulo: "DERIVADOS DE ESTRATRIENO QUE COMPRENDEN BIOISÓSTEROS HETEROCÍCLICOS PARA EL ANILLO FENÓLICO A"

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 005825
		Bogotá D.C., Enero 21 de 2011 - 11:56:37

RECIBIDO DE : RAISBECK OSMAN

NI 900.400.567

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414433865	21/01/2011	4.889.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 \$0005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SÓN: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
 Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-007864- -00000-0000

Fecha: 2011-01-25 14:52:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 169

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Eneq 21 de 2011 - 11:56:38

7



ACTUACION NOTARIAL



9-117. 81.968 / 584



N 007422051

CECBA - LEY 404 GCBA
LEGITIMACION
070312117346



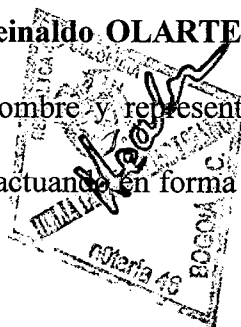
13:51:46
\$20.00
12/03/2007

CECBA - LEY 404 GCBA
APOSTILLA
070312054713



13:51:54
\$39.00
12/03/2007

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 Romanelli, 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 10°,
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-



24 ENE 2011



15-1-100

N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co- 26
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que 27
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA 28
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- ...- En la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISEIS de FEBRERO del 30
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar 31
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y 32
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 33
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada 34
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos 35
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- 36
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la 37
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del 38
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la 39
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 40
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura- 41
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor- 42
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex- 43
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 44
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La 45
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la 46
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani- 47
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega 48
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra- 49
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE- 50

LA SUSCRIPCIÓN
12.4 ENE 2008
a la vista



ACTUACION NOTARIAL



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 protestos, 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

124 ENE 2011



SC 11100

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, efectuada 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

24 ENE 2007 a la vista



ACTUACION NOTARIAL

LEY 404



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 Noeske-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 178 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. Noeske-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
su 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 perti-
nentes 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) -

124 ENE 2011



EE 14.00

N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO 26
DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continua- 27
ción hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA 28
CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue 29
una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso 30
en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legaliza- 31
ción de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este 32
estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y 33
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de 34
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada 35
apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compare- 36
ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la 37
Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prue- 38
ba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MA- 39
RIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con 40
su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, 41
interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA 42
COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el 43
número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su 44
otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scar- 45
daccione – Escribana – Mat. 4527.”.- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la 46
escritura de referencia, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: (a) 47
Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sus- 48
tituidas; y b) Que los nombrados apoderados, sustitutos no podrán sustituir el presente 49
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare- 50



ACTUACION NOTARIAL
LEY 404



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 MESSERER. 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 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA 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

[Handwritten signature]

[Circular notary seal: MARIA SILVINA LASARTE]

LA SUSCRITA NOTARIA CUARENTA Y SEIS (46)
CIRCULO DE ESCRIBANOS

HACE CONSTAR:
que se entregó a la compareciente una copia
de la presente escritura y se le leyó a la vista
del original.

124 ENE 2017



LEGALIZACION

LEY 404



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

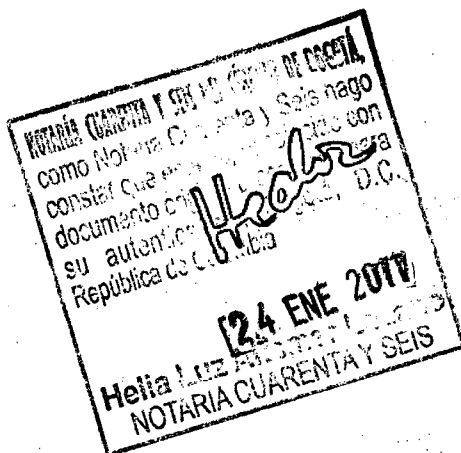
el N° 070312117346/0 La presente legalización no juzga sobre

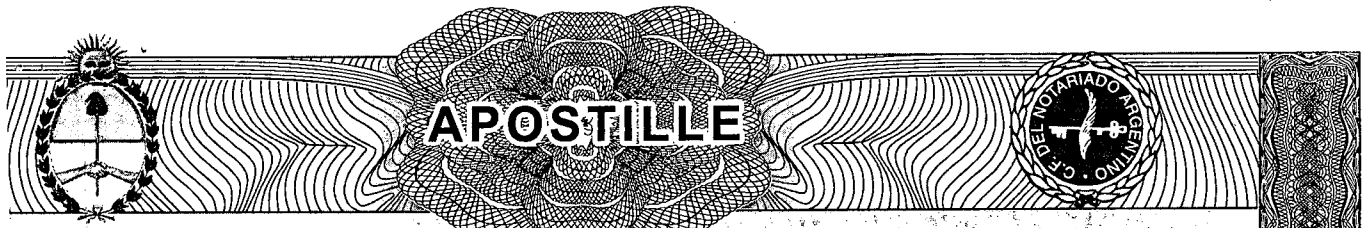
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA





REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

2. 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

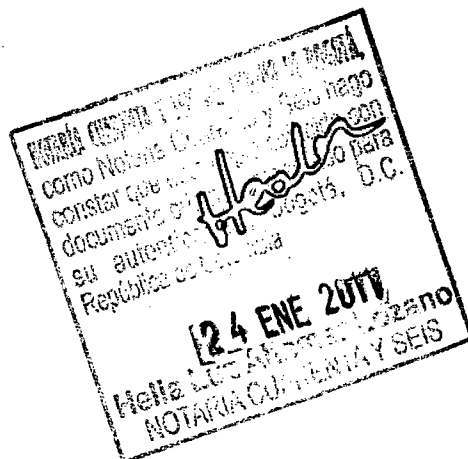
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

Bajo el número: 070312054713

10. Firma

ESC. HECTOR R. NOVARO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 January 2010 (28.01.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/009828 A1

(51) International Patent Classification:
C07J 71/00 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/005086

(22) International Filing Date:
14 July 2009 (14.07.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08161108.9 24 July 2008 (24.07.2008) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BLUME, Thorsten
[DE/DE]; Tschaikowskistrasse 16, 16552 Schildow (DE).
HELDMANN, Dieter [DE/DE]; Conradstr. 38, 13509
Berlin (DE). SCHMEES, Norbert [DE/DE]; Bondick-
strasse 61, 13469 Berlin (DE). OTTO, Christiane
[DE/DE]; Monbijouplatz 9, 10178 Berlin (DE). WIN-
TERMANTEL, Tim [DE/DE]; Maybachstr. 48a, 50670
Köln (DE). KUHNKE, Joachim [DE/DE]; Schulstrasse
16, 14482 Potsdam (DE).

(74) Common Representative: BAYER SCHERING
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Müllerstr. 178,
13353 Berlin (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, 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, PE, 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) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (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, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2010/009828 A1

(54) Title: ESTRADIENE DERIVATIVES COMPRISING HETEROCYCLIC BIOISOSTERES FOR THE PHENOLIC A-RING

(57) Abstract: The present invention is directed to novel pyrazolo-estrien and triazolo-estrien-derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment or prevention of disorders and diseases mediated by an estrogen receptor such as hot flashes, vaginal dryness, osteopenia, osteoporosis, hyperlipidemia, loss of cognitive function, degenerative brain diseases, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, hormone sensitive cancers and hyperplasia (in tissues including breast, endometrium, and cervix in women and prostate in men), endometriosis, uterine fibroids, osteoarthritis; and as contraceptive agents either alone or in combination with a progestogen or progestogen antagonist. The compounds of the invention are selective estrogen receptor modulators.

ESTRATRIENE DERIVATIVES COMPRISING HETEROCYCLIC BIOISOSTERES FOR THE PHENOLIC A-RING

5 The present invention is directed to novel pyrazolo-estrien and triazolo-estrien-
derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment
or prevention of disorders and diseases mediated by an estrogen receptor such as hot
flashes, vaginal dryness, osteopenia, osteoporosis, hyperlipidemia, loss of cognitive
function, degenerative brain diseases, cardiovascular diseases, cerebrovascular
diseases, hormone sensitive cancers and hyperplasia (in tissues including breast,
10 endometrium, and cervix in women and prostate in men), endometriosis, uterine
fibroids, osteoarthritis; and as contraceptive agents either alone or in combination with a
progestogen or progestogen antagonist. The compounds of the invention are selective
estrogen receptor modulators.

15 Estrogens are a group of female hormones essential for the reproductive process and
for the development of the uterus, breasts, and other physical changes associated with
puberty. Estrogens have an effect on various tissues throughout a woman's body, not
only those involved in the reproductive process, such as the uterus, breasts, and
20 external genitalia, but also tissues in the central nervous system, bones, the liver, skin,
and the urinary tract. The ovaries produce most of the estrogens in women's body.
Endogenous estrogens, such as 17beta-estradiol and estrone, play a central role in the
development of and maintenance of the female sex organs, mammary glands, and
other sexual characteristics. In addition to their role as female sex hormone, estrogens
25 are involved in the growth and function of a number of other tissues, such as the
cardiovascular system, the central nervous system, and the skeleton, both in females
and males. The significance of the estrogens in the development of the female
reproductive system led to the development of a variety of compounds that interact with
the estrogen receptors, such as contraceptives and agents for treatment of breast
30 cancers.

Combined oral contraceptive pills (COCPs) were developed to prevent ovulation by
suppressing the release of gonadotropins. Combined hormonal contraceptives,
including COCPs, inhibit follicular development and prevent ovulation as their primary
35 mechanism of action (Trussell, James (2007). "Contraceptive Efficacy", in Hatcher,
Robert A., et al: *Contraceptive Technology*, 19th rev. ed., New York: Ardent Media.;

- Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). "Oral Contraception", *A Clinical Guide for Contraception*, 4th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 21-138; Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006). "Estrogens and Progestins" in Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. (eds.): *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., New York: McGraw-Hill, pp. 1541-1571; Glasier, Anna (2006). "Contraception", in DeGroot, Leslie J.; Jameson, J. Larry (eds.): *Endocrinology*, 5th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 2993-3003; Rivera R, Yacobson I, Grimes D (1999). "The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices". *Am J Obstet Gynecol* **181** (5 Pt 1): 1263-9).
- 10 Progestagen negative feedback decreases the pulse frequency of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release by the hypothalamus, which decreases the release of follicle-stimulating hormone (FSH) and greatly decreases the release of luteinizing hormone (LH) by the anterior pituitary. Decreased levels of FSH inhibit follicular development, preventing an increase in estradiol levels. Progestagen negative
- 15 feedback and the lack of estrogen positive feedback on LH release prevent a mid-cycle LH surge. Inhibition of follicular development and the absence of a LH surge prevent ovulation (Trussell, James (2007). "Contraceptive Efficacy", in Hatcher, Robert A., et al: *Contraceptive Technology*, 19th rev. ed., New York: Ardent Media.; Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). "Oral Contraception", *A Clinical Guide for Contraception*, 4th
- 20 ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 21-138; Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006). "Estrogens and Progestins", in Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. (eds.): *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., New York: McGraw-Hill, pp. 1541-1571).
- Estrogen was originally included in oral contraceptives for better cycle control (to
- 25 stabilize the endometrium and thereby reduce the incidence of breakthrough bleeding), but was also found to inhibit follicular development and help prevent ovulation. Estrogen negative feedback on the anterior pituitary greatly decreases the release of FSH, which inhibits follicular development and helps prevent ovulation (Trussell, James (2007). "Contraceptive Efficacy", in Hatcher, Robert A., et al: *Contraceptive Technology*, 19th
- 30 rev. ed., New York: Ardent Media.; Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). "Oral Contraception", *A Clinical Guide for Contraception*, 4th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 21-138; Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006). "Estrogens and Progestins", in Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. (eds.): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., New York:
- 35 McGraw-Hill, pp. 1541-1571).

- Although the oral contraceptives are highly effective, their use is associated with unpleasant side effects (such as nausea, depression, weight gain, and headache) and an increased long-time risk of severe disease (such as thromboembolism, stroke, myocardial infarction, hepatic adenoma, gall bladder disease, and hypertension).
- 5 Bleeding irregularities (such as breakthrough bleeding, spotting, and amenorrhea) are also frequent. A progestin, when administered alone, causes an increased incidence of changes in menstrual patterns, especially a marked increase in the amount and duration of menstrual bleeding.
- 10 The estrogen receptor beta (ER beta) was discovered as a second subtype of the estrogen receptor (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). Intensive efforts are being made to investigate the distribution of ER alpha and ER beta in several tissues.
- 15 The estrogen receptor alpha (ER alpha) is expressed in neurons projecting to GnRH positive neurons in the hypothalamus and is required for mediating the positive estradiol feedback leading to the preovulatory LH surge. On the other hand, estrogen receptor alpha in the pituitary and in the hypothalamus is involved in mediating the negative
- 20 feedback of estradiol which leads to suppression of LH/FSH secretion. Estrogen receptor alpha activation is important for the induction of progesterone receptor expression in some reproductive organs such as the uterus and the hypothalamus. In other words, estrogen receptor activation is a prerequisite for progestin action. Estrogen receptor alpha mediates estrogenic responses in the uterus (stimulation of epithelial cell
- 25 proliferation), in the mammary gland (stimulation of epithelial cell proliferation), the bone (prevention of osteoblast apoptosis) and the brain (prevention of hot flushes). The primary role of the estrogenic component in combined oral contraception is the maintenance of a regular bleeding pattern during the pill-free days. The contraceptive function, i.e. ovulation inhibition is primarily mediated by the gestagenic component.
- 30 However, ovulation inhibition leads to suppression of endogenous estradiol levels which would cause hot flushes and bone loss in young women. Addition of estrogens in combined oral contraception prevents these symptoms. Moreover, the estrogenic component is required to induce the progesterone receptor and to enable the contraceptive action of the gestagenic component. In other words, without estrogen
- 35 addition, much higher doses of progestins would be required to induce ovulation inhibition.

Intensive efforts have focused on the selective estrogen receptor modulators for treatment and prevention of postmenopausal conditions, such as osteoporosis, coronary artery disease, depression and Alzheimer disease.

- 5 Menopause is defined as the permanent cessation of menses due to loss of ovarian follicular function and the almost termination of estrogen production. The midlife transition of menopause is characterized by a decrease in estrogen that provokes both short-term and long-term symptoms with the vasomotor, urogenital, cardiovascular, and skeletal and central nervous systems, such as hot flushes, urogenital atrophy,
- 10 increased risk of cardiovascular disease, osteoporosis, cognitive and psychological impairment, including an increased risk of cognitive disorders and Alzheimer's disease (AD). All these menopausal symptoms can be treated successfully with estrogen. Since estradiol stimulates uterine epithelial cell proliferation and thus increases the risk for endometrial carcinoma, the addition of progestins is required in postmenopausal
- 15 women that still have a uterus. Progestins inhibit the estradiol activated uterine epithelial cell proliferation.

- Seventy-five percent of all women experience some occurrence of vasomotor symptoms associated with the onset of menopause such as body sweating and hot flushes. These complaints may begin several years before menopause and in some
- 20 women may continue for more than 10 years either relatively constant or as instant attacks without a definable, provoking cause.

- Urogenital symptoms associated with the onset of menopause involving the vagina include a sensation of dryness, burning, itching, pain during intercourse, superficial bleeding and discharge, along with atrophy and stenosis. Symptoms involving the
- 25 urinary tract include a burning sensation during urination, frequent urgency, recurrent urinary tract infections, and urinary incontinence. These symptoms have been reported to occur in up to 50% of all women near the time of menopause and are more frequent a few years after menopause. If left untreated, the problems can become permanent.

- Heart attack and stroke are major causes of morbidity and mortality among senior
- 30 women. Female morbidity from these diseases increases rapidly after menopause. Women who undergo premature menopause are at greater coronary risk than menstruating women of similar age. The presence of serum estrogen has a positive effect on serum lipids. The hormone promotes vasodilatation of blood vessels, and enhances the formation of new blood vessels. Thus the decrease in serum estrogen
- 35 levels in postmenopausal women results in adverse cardiovascular effect. Additionally,

it is theorized that differences in the ability of blood to coagulate may account for the observed difference in the occurrence of heart disease before and after menopause.

The skeleton is under a continuous process of bone degeneration and regeneration in a carefully regulated interaction among the bone cells. These cells are directly affected by
5 estrogen. Estrogen deficiency results in a loss of bone structure and a decrease of bone strength. Rapid loss of bone mass during the year immediately following menopause leads to postmenopausal osteoporosis and increased risk of fracture.

Estrogen deficiency is also one of the causes for the degenerative changes in the central nervous system and may lead to Alzheimer's disease and decline of cognition.
10 Recent evidence suggests an association between estrogen, menopause and cognition. More particularly, it has been reported that estrogen replacement therapy and the use of estrogen in women may prevent the development of Alzheimer disease and improve cognitive function.

Hormone replacement therapy (HRT) - more specifically estrogen replacement therapy
15 (ERT) - is commonly prescribed to address the medical problems associated with menopause, and also to help hinder osteoporosis and primary cardiovascular complications (such as coronary artery disease) in both a preventive and therapeutical manner. As such, HRT is considered as a medical therapy for prolonging the average life span of postmenopausal women and providing a better quality of life.

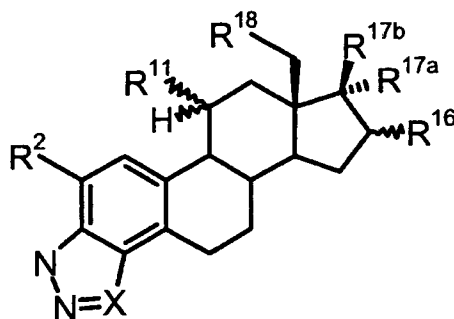
ERT effectively relieves the climacteric symptoms and urogenital symptoms and has
20 shown significant benefits in the prevention and treatment of heart disease in postmenopausal women. Clinical reports have shown that ERT lowered heart attack rates and mortality rates in populations that received ERT versus similar populations not on ERT. ERT initiated soon after menopause may also help maintain bone mass for
25 several years. Controlled investigations have shown that treatment with ERT has a positive effect even in older women up to age of 75 years.

However, as mentioned above, there are numerous undesirable effects associated with ERT that reduce patient compliance. Venous thromboembolism, gallbladder disease, resumption of menses, mastodynia and a possible increased risk of developing uterine
30 and/or breast cancer are the risks associated with ERT. Up to 30% of women who were prescribed ERT did not fill the prescription, and the discontinuation rate is between 38% and 70%, with safety concerns and adverse effects (bloating and break-through bleeding) the most important reasons for discontinuation.

35 WO 2004/005314 describes novel estrieno[3.2-b]/[3,4-c]pyrrole derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment or

- prevention of disorders and diseases mediated by an estrogen receptor such as hot flashes, vaginal dryness, osteopenia, osteoporosis, hyperlipidemia, loss of cognitive function, degenerative brain diseases, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, hormone sensitive Cancers and hyperplasia (in tissues including breast, endometrium, and cervix in women and prostate in men), endometriosis, uterine fibroids, osteoarthritis; and as contraceptive agents either alone or in combination with a progestogen or progestogen antagonist. The claimed compounds are selective estrogen receptor modulators, but relatively weak Estrogen Receptor ligands.
- WO 2007/089291 discloses non-steroidal pyrazol derivatives which are useful for treating or preventing a variety of conditions related to estrogen functioning, especially for eliciting an estrogen receptor modulating effect in a mammal in need thereof. The described compounds are also relatively weak Estrogen Receptor agonists.
- For combined contraception Ethinylestradiol is the current market standard. However, the administration of Ethinylestradiol is associated with an increased risk for venous thrombembolism and a high inter- and intraindividual variability of the bioavailability.
- It is therefore an object of the present invention to provide further compounds which are estrogen receptor agonists. These compounds should have an oral bioavailability at least comparable to Ethinylestradiol.

The object is achieved according to the present invention by the provision of compounds of the general formula (I)



(I)

wherein

- X is selected from the group consisting of nitrogen and CR^a, whereby
- R^a stands for hydrogen, C₁₋₃-alkyl group, a C_pF_{2p+1} group with p = 1-3,
- R² represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁₋₃-alkyl group or a trifluoromethyl group,
- 5 R¹¹ is selected from the group of hydrogen, halogen, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkinyl and C₁₋₃-alkoxy,
- R¹⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halogen, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkinyl and trifluoromethyl,
- 10 R^{17a} and R^{17b} stand for a hydrogen atom, a hydroxyl group, an optionally substituted C₁₋₃-alkyl group, an optionally substituted C₂₋₃-alkenyl group, an optionally substituted C₂₋₃-alkinyl group, a halogen atom, a group -OCOR^b, whereby
- R^b represents a group -(CH₂)_nCOOH with n = 2 or 3, or a C₁₋₅-alkyl group with the proviso if R^{17a} stands for a hydroxyl group, R^{17b}
- 15 represents a hydrogen atom or an optionally substituted C₁₋₃-alkyl group, an optionally substituted C₂₋₃-alkenyl group or a group -OCOR^b with the definition for R^b as mentioned above, and vice versa, or
- R^{17a} and R^{17b} stand together for an oxygen atom,
- 20 and
- R¹⁸ represents a hydrogen atom or a methyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 25 The compounds according to the present invention show a comparable oral bioavailability as Ethinylestradiol.
- Additionally, the compounds of the present invention also have considerably reduced hepatic estrogenicity compared to the current market standard ethinyl estradiol.
- Preferably, the compounds according to the present invention exhibit agonistic activity
- 30 on the Estrogen Receptor (ER) in the uterus, in the bone and brain as well as in the breast like ethinyl estradiol and estradiol. Therefore, they are suitable for oral contraception.
- Therefore, use of the compounds of the present invention for contraception alone or in combination with an additional active ingredient is an embodiment of this invention.

35

The ER agonistic activity in the uterus allows a sufficient bleeding control which is desirable for a contraception method.

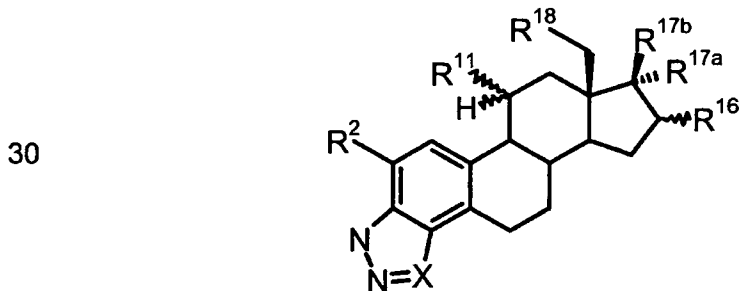
The ER agonistic activity in the bone and brain is preferred in order to prevent young women which are taking combined oral contraception from bone loss and hot flushes.

- 5 Additionally, the compounds of the invention are suitable for the treatment and prevention of decreasing systemic estrogen levels. Preferably the compounds according to the invention are suitable for ERT, especially for the treatment and prevention of vasomotor, urogenital and cognitive disorders
- 10 Illustrative of the invention is a pharmaceutical composition which comprises at least one compound described in formula (I) and optionally at least one pharmaceutically suitable excipient and/or carrier. A further embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising compounds of the general formula I and, optionally at least one additional active ingredient. According to the present invention
- 15 the additional active ingredient is a SERM (selective estrogen receptor modulator) or a SERD (selective estrogen receptor destabilizer) or a progestogen.
- 20 An illustration of the invention is a pharmaceutical composition made by mixing any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier. Illustrating the invention is a process for making a pharmaceutical composition comprising mixing any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 25 Exemplifying the invention are methods of treating a disorder mediated by one or more estrogen receptors in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of any of the compounds or pharmaceutical compositions described above.
- 30 Illustrating the invention is a method of contraception comprising administering to a subject in need thereof co-therapy with an effective amount of any of the compounds described herein with a progestogen. Progestogens which are useful for such co-therapy are progesterone, trimegestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, cyproterone acetate, chlormadinone acetate, nestorone, levonorgestrel, norgestimate, desogestrel, ethonogestrel (3-Ketodesogestrel), nomegestrol acetate (NOMAC), norethisterone acetate (NETA), drospirenone, gestodene, dienogest,
- 35 norethindrone acetate, danazole, norgestrel, and tanaproget.

Another example of the invention is the use of any of the compounds described herein in the preparation of a medicament for treating: (a) hot flashes, (b) vaginal dryness, (c) osteopenia, (d) osteoporosis, (e) hyperlipidemia, (f) loss of cognitive function, (g) a degenerative brain disorder, (h) a cardiovascular disease, (i) a cerebrovascular disease
5 (j) breast cancer, (k) endometrial cancer, (l) cervical cancer, (m) prostate cancer, (n) benign prostatic hyperplasia, (o) endometriosis, (p) uterine fibroids, (q) osteoarthritis and for (r) contraception in a subject in need thereof. For these indications the compounds according to the invention can likewise be used in combination with any given Selective Estrogen Receptor Destabilizer (SERD) or Selective Estrogen Receptor
10 Modulator (SERM) or with a progestogen.

Suitable for combination with the compounds according to the invention in this connection are for example the following: fulvestrant and compounds claimed in WO98/007740, WO03/045971 and WO01/00652 (SERDs) as well as Tamoxifen, Raloxifen, Bazedoxifen, Arzoxifen, Lasofoxifen, Clomiphene, Ormeloxifene,
15 Levormeloxifene, Toremifene, Ospemifene, TAS-108, PSK-3471, CHF-4227, GSK-2329802, LY-2066948 and the compounds claimed in WO01/68634 and WO 03/033461 (SERMs) as well as progesterone, trimegestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, cyproterone acetate, chlormadinone acetate, nestorone, levonorgestrel, norgestimate, desogestrel, ethonogestrel (3-Ketodesogestrel),
20 nomegestrol acetate (NOMAC), norethisterone acetate (NETA), drospirenone, gestodene, dienogest, norethindrone acetate, danazole, norgestrel, and tanaproget (progestogens).

25 The present invention is preferably directed to compounds of formula (I)



(I)

wherein X, R², R¹¹, R¹⁶, R^{17a} and R^{17b} are as herein defined.

- As mentioned above, the compounds of the present invention are modulators of the estrogen receptor alpha and hence useful for the treatment and prevention of disorders associated with estrogen depletion, including, but not limited to hot flashes, vaginal dryness, osteopenia, osteoporosis, hyperlipidemia, loss of cognitive function, degenerative brain diseases, cardiovascular diseases and cerebrovascular diseases; for the treatment of hormone sensitive cancers and hyperplasia (in tissues including breast, endometrium, and cervix in women and prostate in men); for the treatment and prevention of endometriosis, uterine fibroids, and osteoarthritis.
- The compounds of the present invention are especially suitable as contraceptive agents either alone or in combination with a progestogen. Examples for useful progestogens are mentioned above.
- The substituents, defined as groups, of the compounds according to the invention of the general formula (I) may in each case have the following meanings:
- C_{1-3} - and C_{1-5} -alkyl group means unbranched or optionally branched alkyl groups. Examples thereof are a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-, iso-, tert-butyl, an n-pentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl group.
- In the meaning of R^{17a} and R^b , the methyl group is preferred.
- In the meaning of R^{17a} an optionally substituted C_{1-3} -alkyl group means methyl, ethyl, propyl and iso-propyl.
- Alkenyl means unbranched or optionally branched alkenyl groups. Examples of the meaning of a C_{2-3} -alkenyl group in the context of the invention are vinyl, propenyl and allyl. The vinyl group is preferred,
- Alkynyl means unbranched or optionally branched alkynyl groups. A C_{2-3} -alkynyl group is intended to be for example an ethynyl, propynyl, but preferably an ethynyl group.
- For the meaning of C_pF_{2p+1} a partly or completely fluorinated C_{1-3} -fluoroalkyl group is suitable, in particular the trifluoromethyl group.
- A halogen atom may be a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Fluorine is preferred here.

For the compounds of the present invention, each R¹¹ as well as R¹⁶ substituent may be in an alpha-or a beta-orientation.

5 For the combined oral contraception any of the compounds described herein have to be combined with a progestogen like progesterone, trimegestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, cyproterone acetate, chlormadinone acetate, nestorone, levonorgestrel, norgestimate, desogestrel, ethonogestrel (3-Ketodesogestrel), nomegestrol acetate (NOMAC), norethisterone acetate (NETA), drospirenone, gestodene, dienogest, norethindrone acetate, danazole, norgestrel, and tanaproget.

10

As used herein, the term "disease or disorder modulated or mediated by an estrogen receptor" shall mean any disease or disorder which is mediated by the estrogen receptor alpha, any disease or disorder which is mediated by the estrogen receptor beta or any disease or disorder which is mediated by both the estrogen receptors alpha and
15 beta. For example, hot flashes, vaginal dryness, osteopenia, osteoporosis, hyperlipidemia, loss of cognitive function, a degenerative brain disorder, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, breast cancer, endometrial cancer, cervical cancer, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia (BPH), endometriosis, uterine fibroids, osteoarthritis and contraception.

20 As used herein, the term "degenerative brain disease" shall include cognitive disorder, dementia (regardless of underlying cause) and Alzheimer's disease. As used herein, the term "cardiovascular disease" shall include elevated blood lipid levels, coronary arteriosclerosis and coronary heart disease.

As used herein, the term "cerebrovascular disease" shall include abnormal regional
25 cerebral blood flow and ischemic brain damage.

The term "subject" as used herein, refers to an animal, preferably a mammal, most preferably a human, who is the object of treatment, observation or experiment. The term "therapeutically effective amount" as used herein, means that amount of active
30 compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a tissue system, animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, which includes alleviation of the symptoms of the disease or disorder being treated. Wherein the present invention is directed to co-therapy comprising administration of one or more compound(s) of formula (I) and a
35 progestogen, "therapeutically effective amount" shall mean that amount of the combination of agents taken together so that the combined effect elicits the desired

biological or medicinal response. For example, the therapeutically effective amount of co-therapy comprising administration of a compound of formula (I) and progestogen or SERM or SERD would be the amount of the compound of formula (I) and the amount of the progestogen, SERM or SERD that when taken together or sequentially have a combined effect that is therapeutically effective. Further, it will be recognized by one skilled in the art that in the case of co-therapy with a therapeutically effective amount, as in the example above, the amount of the compound of formula I and/or the amount of the progestogen or SERM or SERD individually may or may not be therapeutically effective.

As used herein, the term "co-therapy" shall mean treatment of a subject in need thereof by administering one or more compounds of formula (I) with a progestogen or SERM or SERD, wherein the compound(s) of formula (I) and the progestogen, SERM or SERD are administered by any suitable means, simultaneously, sequentially, separately or in a single pharmaceutical formulation. Where the compound(s) of formula (I) and the progestogen, SERM or SERD are administered in separate dosage forms, the number of dosages administered per day for each compound may be the same or different. The compound(s) of formula (I) and the progestogen, SERM or SERD may be administered via the same or different routes of administration. Examples of suitable methods of administration include, but are not limited to, oral, intravenous (iv.), intramuscular (im.), subcutaneous (sc.), transdermal, and rectal. Compounds may also be administered directly to the nervous system including, but not limited to, intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intrathecal, and intracisternal, intraspinal and / or per-spinal routes of administration by delivery via intracranial or intravertebral needles and / or catheters with or without pump devices. The compound(s) of formula (I) and the progestogen or SERM or SERD may be administered according to simultaneous or alternating regimens, at the same or different times during the course of the therapy, concurrently in divided or single forms.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combinations of the specified ingredients in the specified amounts.

For use in medicine, the salts of the compounds of this invention refer to non-toxic "pharmaceutically acceptable salts." Other salts may, however, be useful in the preparation of compounds according to this invention or of their pharmaceutically acceptable salts. Suitable pharmaceutically acceptable salts of the compounds include acid addition salts which may, for example, be formed by mixing a solution of the

- compound with a solution of a pharmaceutically acceptable acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid, fumaric acid, maleic acid, succinic acid, acetic acid, benzoic acid, citric acid, tartaric acid, carbonic acid or phosphoric acid. Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g. sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g. calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic ligands, e.g. quaternary ammonium salts. Thus, representative pharmaceutically acceptable salts include the following: acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, N-methylglucamine ammonium salt, oleate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, sulfate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodide and valerate.
- 20 In an embodiment of the present invention R^{17a} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-3} -alkyl group, an optionally substituted C_{2-3} -alkenyl group, an optionally substituted C_{2-3} -alkinyl group, whereas R^{17b} is selected from the group consisting of hydroxyl, fluorine, $-OCOR^b$ with R^b as defined above.
- 25 Suitable substituents for the C_{1-3} -alkyl, C_{2-3} -alkenyl and the C_{2-3} -alkinyl group are a hydroxyl group, fluorine or a group OR wherein R is a C_{1-3} -alkyl group.
- In an embodiment of the present invention R^{16} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl and fluorine.
- 30 In an embodiment of the present invention R^{18} is a hydrogen atom.
- In an embodiment of the present invention X stands for CR^a with R^a as defined above.
- 35 In another embodiment of the present invention R^a stands for a hydrogen atom, a group trifluoromethyl or a methyl group.

In another embodiment of the present invention R^{17a} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, trifluoromethyl, vinyl and ethinyl.

- 5 In another embodiment of the present invention R^{17a} represents a hydroxyl group or a fluorine atom.

In a further embodiment of the present invention R^{11} represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a hydroxyl group or a methoxy group.

10

In a further embodiment of the present invention R^2 stands for a hydrogen atom, a fluorine atom or a trifluoromethyl group.

- 15 In a further embodiment of the present invention R^{16} represents a hydroxyl group, R^{17a} a hydrogen atom and R^{17b} a fluorine atom.

In a further embodiment of the present invention R^{17b} represents a hydroxyl group, R^{17a} a hydrogen atom, a vinyl, ethinyl, methyl or a trifluoromethyl group and R^{16} a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl group.

20

The compounds mentioned below, and the uses thereof, are preferred according to the invention:

25

2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Ethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Propyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

- 30 17 α -Vinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Ethinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one

2-Fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

2-Fluoro-17 α -methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

- 35 17 α -Ethyl-2-fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

2-Fluoro-17 α -propyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

2-Fluoro-17 α -vinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

- 17 α -Ethinyl-2-fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
11 β -Fluoro-2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
11 β -Fluoro-17 α -Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
17 α -Ethyl-11 β -fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
5 11 β -Fluoro-17 α -Propyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
11 β -Fluoro-17 α -Vinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
17 α -Ethinyl-11 β -fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
5'-Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
5',17-Dimethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
10 2-Fluoro-5',17-dimethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
2-Fluoro-5'-Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
17 α -Allyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
17 α -(Prop-1-ynyl)-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
17 α -Trifluoromethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
15 17 α -Pentafluoroethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-on
3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
- 20 The compounds may additionally exist as diastereoisomers. It is to be understood that all such isomers and mixtures thereof are encompassed within the scope of the present invention.
- Furthermore, some of the crystalline forms for the compounds may exist as polymorphs and as such are intended to be included in the present invention.
- 25 In addition, some of the compounds may form solvates with water (i.e. hydrates) or common organic solvents, and such solvates are also intended to be encompassed within the scope of this invention.
- Where the processes for the preparation of the compounds according to the invention give rise to mixture of stereoisomers, these isomers may be separated by conventional
- 30 techniques such as preparative chromatography.
- The compounds may be prepared in racemic form, or individual enantiomers may be prepared either by enantiospecific synthesis or by resolution. The compounds may, for example, be resolved into their component enantiomers by standard techniques, such as the formation of diastereomeric pairs by salt formation with an optically active acid,
- 35 such as (-)-di-p-toluoyl-D-tartaric acid and/or (+)-di-p-toluoyl-L-tartaric acid followed by fractional crystallization and regeneration of the free base. The compounds may also be

27

resolved by formation of diastereomeric esters or amides, followed by chromatographic separation and removal of the chiral auxiliary. Alternatively, the compounds may be resolved using a chiral HPLC column.

During any of the processes for preparation of the compounds of the present invention, it may be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups on any of the molecules concerned. This may be achieved by means of conventional protecting groups, such as those described in Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. The protecting groups may be removed at a convenient subsequent stage using methods known from the art.

The present invention includes within its scope prodrugs of the compounds of this invention. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds which are readily convertible in vivo into the required compound. Thus, in the methods of treatment of the present invention, the term "administering" shall encompass the treatment of the various disorders described with the compound specifically disclosed or with a compound which may not be specifically disclosed, but which converts to the specified compound in vivo after administration to the patient. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

The utility of the compounds of the instant invention to treat disorders mediated by an estrogen receptor may be determined according to the procedures described below:

Biological Characterization of the Compounds According to the Invention

Estrogen Receptor Binding Studies

Binding to estrogen receptor α

This assay monitors the binding of test compounds to the estrogen receptor α (ER α) using competition experiments with radioactively labelled estradiol. The ER α protein used in the binding assay was purified from cytosolic fractions of Hi5 cells transfected with recombinant baculoviruses encoding either the human ER α . Aliquots of cytosolic fractions were stored at -80°C and had protein concentrations of 5 – 7 mg/ml (as determined by the BCA method).

The binding assay was performed in Greiner microtiter plates with conical wells. 5 μ l of the test compound (various concentrations dissolved in 10% DMSO) were mixed with 15 μ l of 16.66 nM ^{3} H-estradiol ([2,4,6,7- ^{3} H(N)-estradiol, 70 – 115 Ci/mmol, NEN) in assay buffer (10 mM TRIS/HCl pH7.4, 1.5 mM EDTA, 10% glycerol).

30 µl of cytosol were added leading to a final volume of 50 µl per well. Final protein concentration was 50 – 200 µg per well, final cold estradiol or tool compound concentration ranged from 0.3 nM to 1 µM. All samples were tested in duplicate. Unspecific binding was determined in the presence of 10 µM cold estradiol; total binding was measured in the absence of cold estradiol or test compound. Incubation of ER α with the different concentrations of estradiol or tool compound in the presence of radioactively labeled estradiol was performed for 1 h at room temperature. Afterwards, 45 µl of the incubation mixture were transferred to microtiter filtration plates preloaded with 50 µl per well cold charcoal suspension (2% charcoal, 0.2% dextran T70 in 10 mM TRIS/HCl pH 7.4, 1.5 mM EDTA, 15% glycerol) (EVENT plates, 0.2 µm pores, low protein binding filters by Eppendorf) to bind non-receptor bound radioactivity. The mixtures were filtered into Picoplates using a vacuum pump to separate protein-bound from unbound radioactive estradiol. The protein-bound radioactivity was measured by addition of 200 µl Microszint-40 (Canberra Packard) to each well using a TopCount scintillation counter. Dose-response curves were generated and the IC₅₀ values for estradiol and the test compounds were calculated. In addition, KF values were determined by dividing the IC₅₀ of the test compound by the IC₅₀ of the reference (i.e. estradiol). By definition, the KF of estradiol is 1.

20

Transactivation assay in U2OS cells

To analyse the transactivational properties of test compounds on ER α we used U2OS cells (a human osteosarcoma cell line) transiently transfected with either ER α and an estrogen-responsive luciferase reporter plasmid, i.e. p(ERE)₂-luc⁺ as described previously by Wessler et al., *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2006), 98(1):25-35. Cells were serum-starved for at least 24 hours and seeded in 96 well plates at a density of 10000 cells per well in phenolred-free DMEM containing 5% charcoal stripped serum, 4 mM glutamine, 100 U/ml penicillin, and 100 µg/ml streptomycin. 6 hours after seeding cells were transiently transfected overnight with the luciferase reporter plasmid and the appropriate human estrogen receptor using FuGENE 6 according to the instructions of the manufacturer. The next day the medium was removed and 180 µl of DMEM containing 5% charcoal-stripped were added to the cells.

Serial dilutions of test compounds and estradiol were prepared in 1 % DMSO ranging from 10⁻⁷ – 10⁻¹² M. 20 µl of these dilutions were added to the cells for 24 hours, leading to final concentrations of 10⁻⁸ – 10⁻¹³ M of estradiol or test compound respectively. After

stimulation of the cells with either vehicle or test compounds, the medium was aspirated and cells were lysed with 30 µl of 1x Lysis Reagent (Promega E1531) at room temperature for 30 minutes. Subsequently 30 µl of luciferase substrate A (PharMingen 556867) and 30 µl of luciferase substrate B (PharMOngen 556869) were added. Plates were measured in a luminometer (DYNATECH). Dose response curves were generated and ED₅₀ values were calculated using Sigma Plot.

Transactivation assay in stably transfected MCF-7 cells (MVLN assay)

10

To analyse activation of the ERα by diverse tool compounds in a second cellular system, we used MCF-7 cells endogenously expressing ERα and stably transfected with the estrogen-responsive vitellogenin-tk-luciferase reporter plasmid. Cells were starved for at least 3 days in phenolred-free DMEM containing 5% charcoal-stripped serum, 4 mM glutamine, 100 U/ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin. 6000 cells were seeded in 25 µl medium per well on a 384 well plate and stimulated for 24 hours with vehicle, estradiol or test compounds (concentration range as 10⁻⁶ – 10⁻¹³ M). Luciferase activity was measured after addition of 25 µl steady-Glo in a TopCount. Dose response curves were generated and EC₅₀ values were calculated using Sigma plot.

20

Induction of alkaline phosphatase in human endometrial Ishikawa cells

Alkaline phosphatase is an estrogen target gene in the normal uterine epithelium as well as in endometrial-derived cancer cells, such as Ishikawa cells. The induction of alkaline phosphatase activity by estradiol or test compounds can be used to assess the in vitro potency of test compounds on endogenously expressed ERα in these cells. Ishikawa cells (from European collection of cell cultures) were maintained in phenolred-free MEM with 5% FCS, 4 mM glutamine, 1% non essential amino acids and 100 U / ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin. Prior to testing, cells were starved for 72 hours in phenolred-free MEM containing 5% charcoal-stripped FCS. Vehicle or test compounds were added to the culture media at varying concentrations covering a range from 10⁻⁷ to 10⁻¹³ M. Cells are incubated for 72 hours. On the third day, the media were removed; cells were washed two times with 50 µl PBS and then frozen at -80°C for 20 min. After thawing at room temperature for 10 min, cells were incubated with 100 µl of 1-Step

35

PNPP reagent (Pierce) and incubated for 1.5 h at room temperature. OD was measured at 405 nm using a Polarstar Optima. Dose response curves were generated using and ED₅₀ values were calculated using Sigma plot.

5

Stimulation of uterine growth in vivo

One classical ER α -mediated in vivo action is the stimulation of uterine growth in castrated animals. To assess the in vivo potency of test compounds at ER α , adult female Wistar rats were ovariectomized. 14 days after ovariectomy, animals were treated daily subcutaneously for 14 days with either vehicle (benzylbenzoate/ ricinus oil 1+4) or different doses of the test compounds. Animals were sacrificed on day 15 and the relative uterine weights were determined. Dose response curves were generated in Sigma plot to determine the in vivo activity of the test compounds at ER α in comparison to estradiol as standard.

15

Stability in Hepatocytes

The metabolic stability of test compounds with respect to phase 1 and phase 2 metabolisms was investigated by incubation of the compounds with hepatocytes. These investigations were performed for characterisation of compounds in case of phase 2 metabolism is to be expected. The different test compounds were incubated for a sufficient period of time with a suspension of human cryopreserved hepatocytes of comparable metabolic activity (no. of hepatocytes in homogenous suspension). After analytical workup the concentrations of the test compounds after different incubation periods were related to the initial concentration of the respective test compound (zero hour's time point). The resulting area under the concentration-time-curve of the test compound investigated in the assay is used to derive the respective Fmax value. This data gives the maximal theoretical bioavailability of the test compound investigated.

20

25

30

Results

Compounds of the present invention were tested according to the procedures described above for binding to ER α , for transactivation at ER α , for activity in the MVLN assay, for induction of alkaline phosphatase in Ishikawa cells, and for in vivo activity with regard to stimulation of uterine growth.

35

As can be seen in Table 1 exemplary for, but not limited to compound 1, the compounds of the present invention are potent ERalpha agonists in vitro regarding binding and transactivation and in vivo regarding uterine growth induction exhibiting a significant higher oral bioavailability than estradiol.

5

Table 1

Experimental readout	Example 1	Estradiol
ER α binding [KF]	1.6	1
EC ₅₀ ER α transactivation, U2OS cells [pM]	82	15
EC ₅₀ ER α transactivation, MVLN assay [pM]	1420	216
EC ₅₀ Alkaline phosphatase induction, Ishikawa cells [pM]	759	72.6
ED ₅₀ Uterine growth, [μ g/kg bodyweight]	8.25	1.03
Fmax (calculated from hepatocyte stability)	34 %	17%

10

As can be seen from table 2 the compounds are potent ERalpha agonists in vitro regarding transactivation.

Table 2

Example	MVLN-Transactivation (EC ₅₀ in nM)
1	1,41
2	12,60
3	3,53
4	1,01
5	3,72
6	130,00
7	82,60
8	16,50
9	77,30
10	270,00
11	308,00
12	n.d.

5

Data regarding the uterine and hepatic activity of example 1 and example 4 in comparison to Ethinylestradiol are shown in Figure 1, 2, and 3. Dose response curves describing the increases in relative uterine weight (closed circles) and the induction of the hepatic gene CaBP (open circles) are shown for ethinylestradiol (Fig.1), example 1 (Fig.2), and example 4 (fig. 3). While Ethinylestradiol leads to a significant induction of CaBP, compounds of example 1 and 4 do not stimulate this hepatic gene but show full uterotrophic activity. This may implicate that compounds of example 1 and 4 show lower hepatic estrogenicity if compared to Ethinylestradiol.

15

Dosages

The present invention therefore provides a method of treating disorders mediated by an estrogen receptor in a subject in need thereof which comprises administering any of the compounds as defined herein in a quantity effective to treat said disorder. The compound may be administered to a patient by any conventional route of administration, including, but not limited to, intravenous, oral, subcutaneous, intramuscular, intradermal and parenteral. The quantity of the compound which is effective for contraception or treating a disorder mediated by an estrogen receptor is between 0.5 µg per kg and 1 mg per kg of subject body weight per day depending on route of administration, indication and potency of the respective compound.

25

The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising one or more compounds of this invention in association with a pharmaceutically acceptable

carrier. Preferably these compositions are in unit dosage forms such as tablets, pills, capsules, powders, granules, sterile parenteral solutions or suspensions, metered aerosol or liquid sprays, drops, ampoules, autoinjector devices or suppositories; for oral parenteral, intranasal, sublingual or rectal administration, or for administration by inhalation or insufflation. Alternatively, the composition may be presented in a form suitable for once-weekly or once-monthly administration; for example, an insoluble salt of the active compound, such as the decanoate salt, may be adapted to provide a depot preparation for intramuscular injection. For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier, e.g. conventional tableting ingredients such as corn starch, lactose, sucrose, sorbitol, talc, stearic acid, magnesium stearate, dicalcium phosphate or gums, and other pharmaceutical diluents, e.g. water, to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation composition is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from 0.025 to about 100 mg of the active ingredient of the present invention. The tablets or pills of the novel composition can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of material can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol and cellulose acetate.

The liquid forms in which the novel compositions of the present invention may be incorporated for administration orally or by injection include, aqueous solutions, suitably flavoured syrups, aqueous or oil suspensions, and flavoured emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable dispersing or suspending agents for aqueous suspensions, include synthetic and natural gums such as tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinyl-pyrrolidone or gelatin.

The method of treating a disorder mediated by an estrogen receptor described in the present invention may also be carried out using a pharmaceutical composition comprising any of the compounds as defined herein and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition may contain between about 5 mg and 1000
5 mg, preferably about 10 to 500 mg, of the compound, and may be constituted into any form suitable for the mode of administration selected. Carriers include necessary and inert pharmaceutical excipients, including, but not limited to, binders, suspending agents, lubricants, flavorants, sweeteners, preservatives, dyes, and coatings. Compositions suitable for oral administration include solid forms, such as pills, tablets,
10 caplets, capsules (each including immediate release, timed release and sustained release formulations), granules, and powders, and liquid forms, such as solutions, syrups, elixers, emulsions, and suspensions. Forms useful for parenteral administration include sterile solutions, emulsions and suspensions.

Advantageously, compounds of the present invention may be administered in a single
15 daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three or four times daily. Furthermore, compounds for the present invention can be administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles, or via transdermal skin patches well known to those of ordinary skill in that art. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration
20 will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with an oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water and the like. Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and colouring agents can
25 also be incorporated into the mixture. Suitable binders include, without limitation, starch, gelatine, natural sugars such as glucose or beta lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite,
30 xanthan gum and the like.

The liquid forms may include suitably flavoured suspending or dispersing agents such as the synthetic and natural gums, for example, tragacanth, acacia, methyl-cellulose and the like. For parenteral administration, sterile suspensions and solutions are desired. Isotonic preparations which generally contain suitable preservatives are
35 employed when intravenous administration is desired.

The compound of the present invention can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines. Compounds of the present invention may also be delivered by the use of monoclonal antibodies as individual carriers to which the compound molecules are coupled. The compounds of the present invention may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamidephenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxidepolylysine substituted with palmitoyl residue. Furthermore, the compounds of the present invention may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and cross-linked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

The compounds of this invention may be administered in any of the foregoing compositions and according to dosage regimens established in the art whenever contraception or treatment of a disorder mediated by an estrogen receptor is required. The daily dosage of the products may be varied over a wide range from 25 µg to 100 mg per adult human per day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing 0.025, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the woman in need of contraception or patient to be treated. Optimal dosages to be administered may be readily determined by those skilled in the art, and will vary with the particular compound used, the mode of administration, and the strength of the preparation and the advancement of the disease condition. In addition, factors associated with the particular patient being treated, including patient age, weight, diet and time of administration, will result in the need to adjust dosages.

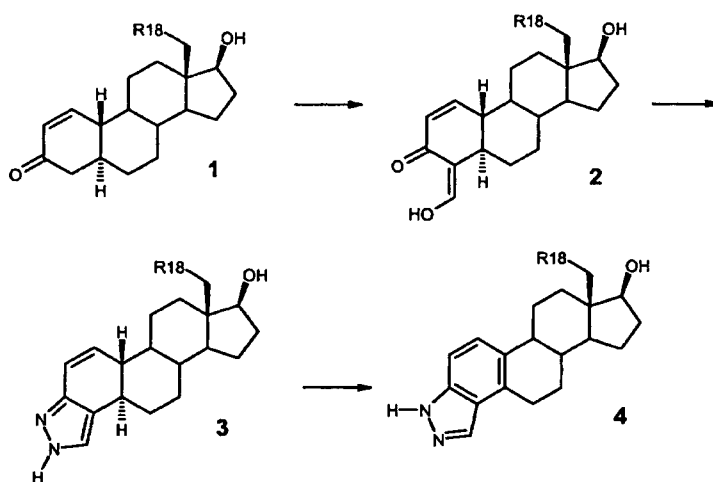
The following examples are set forth to aid in the understanding of the invention, and are not intended and should not be construed to limit in any way the invention set forth in the claims which follow thereafter.

The compounds of the present invention can be prepared according to the following general schemes, using appropriate materials, and are further exemplified by the subsequent specific examples. The compounds illustrated in the examples are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare these compounds. All temperatures are degrees Celsius unless otherwise noted.

The final compounds of the present invention are synthesized as outlined in Schemes 1 to 8.

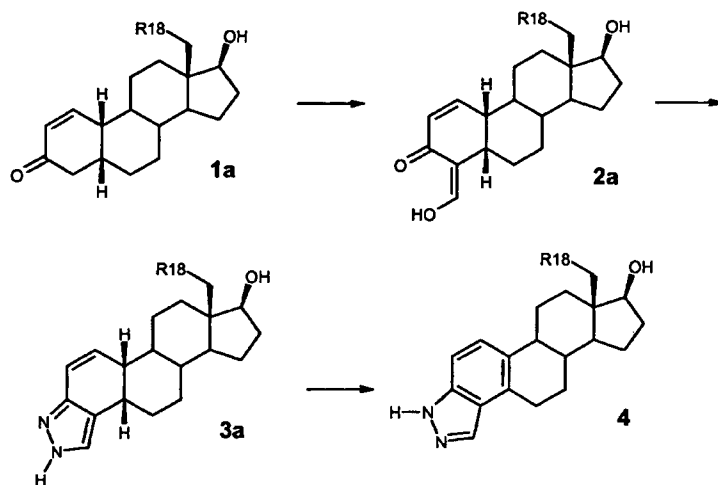
GENERAL PROCESSES AND EXPERIMENTAL DETAILS

The new compounds of formula (I) are prepared according to the process outlined in scheme 1. Starting the synthesis with hydroxymethylation of 17 β -hydroxy-5 α -estr-1-en-3-ones **1** [US 19591229] with ethyl formate under basic conditions [NL 6405235] the hydroxymethylated steroids of formula **2** are obtained. Reaction of these compounds with hydrazine gives fused pyrazols **3**. Aromatization of such non aromatic pyrazolo-steroids under different conditions with several oxidizing agents, for example with palladium (II) hydroxide (US Patent 6399766) yields aromatic pyrazolo-steroids of formula **4**. Compounds with substituents in position 18 are synthesized in an analogous manner.



25 Scheme 1

As an alternative the corresponding 5 β -derivatives are also suitable as starting material in the same route as depicted in scheme 2. Starting the synthesis from the well described 17 β -hydroxy-5 β -estr-1-en-3-one **1a** (US 3007947) and following the synthesis as described above for scheme 1 the hydroxymethylation in position 4, pyrazole formation with hydrazine and finally an aromatization yield aromatic pyrazolosteroids of formula **4**.

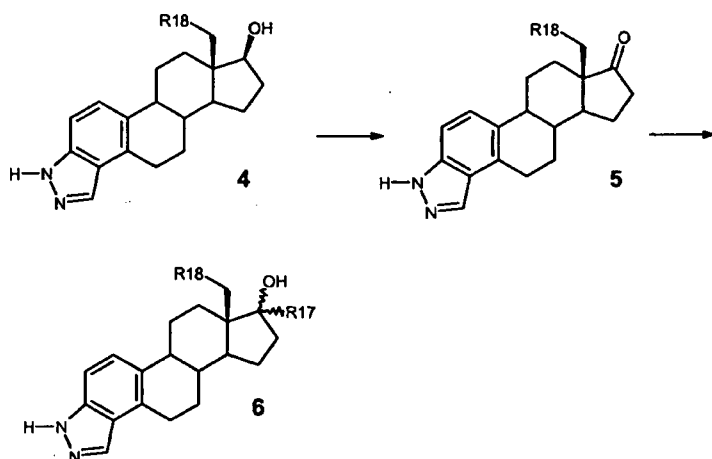


Scheme 2

10

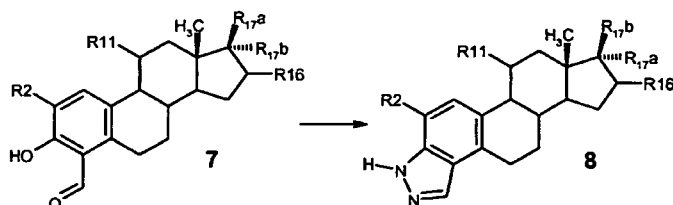
Substitutions in position 17 are achieved according to scheme 3. The sequence includes an oxidation of compound **4** with different oxidation agents or reactions known to an expert skilled in the art like Oppenauer oxidation, Dess-Martin periodinane (Dess, Martin. *J. Org. Chem.* 48, 4155 (1983)) or with tetrapropylammonium-perruthenate / N-methyl-morpholine-n-oxide (Ley et al, *Tetrahedron Lett.* 30, 3204 (1989)) leading to the corresponding 17-ketone **5**. Reaction of these ketones **5** with different nucleophiles like organomagnesium or organolithium reagents gives 17-substituted pyrazolosteroids of formula **6**.

20



Scheme 3

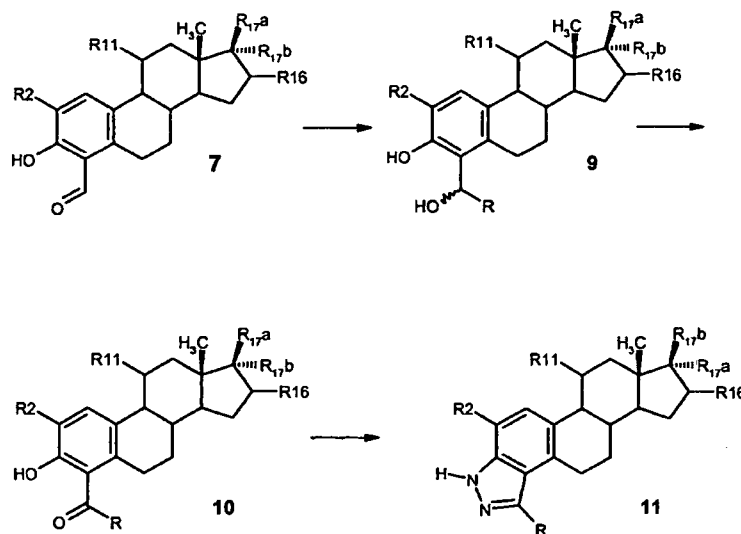
Alternatively, the synthesis starts from aromatic precursors, which can be prepared by methods known to an expert skilled in the art (see as a general reference: Fieser and Fieser: Steroids; Reinhold Publishing Cor. 1959), outlined in scheme 4 to give the pyrazolo-steroids 8. The 4-formylestradiols 7 which can be prepared analogously according to the literature [Liu, Yong; Kim, Byoungmoo; Taylor, Scott D., Journal of Organic Chemistry (2007), 72(23), 8824-8830] can react with hydrazine under acidic conditions or directly with hydrazine hydrochloride in an analogous manner as described in the literature [Lokhande et al. *Tetrahedron Letters*; 48; 6890 (2007)].



Scheme 4

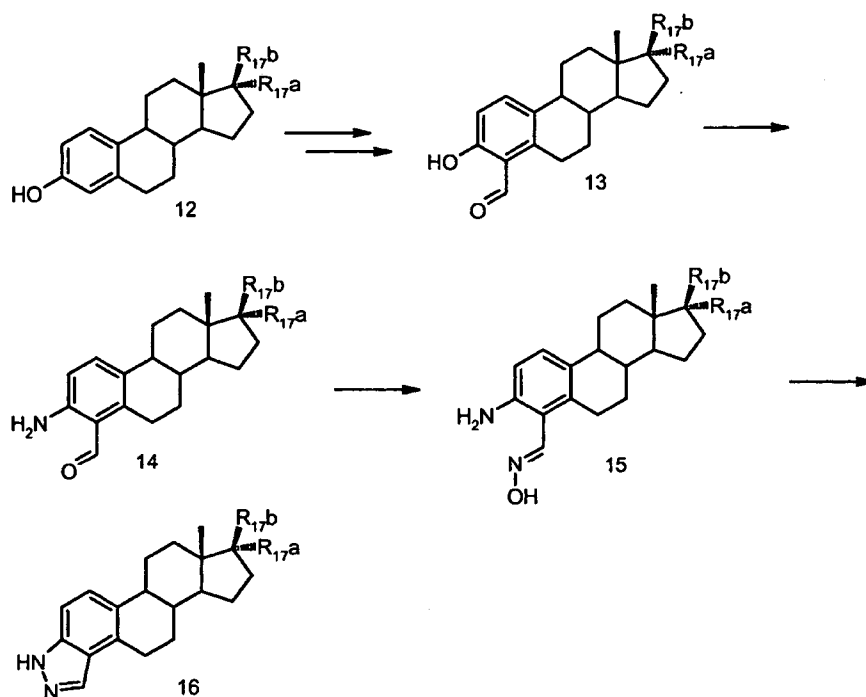
Substituents in position 5' can be introduced by the following sequence shown in scheme 5. Aldehydes of type 7 can be reacted with nucleophiles like Grignard reagents or organolithium compounds to give alcohols of type 9. These alcohols can be oxidized with different oxidizing agents (like chromium trioxide, tetrapropylammonium-perruthenate / N-methyl-morpholine-n-oxide) known to an expert in the field and give

the ketones of type **10**. These can react with hydrazine hydrochloride in analogy to the procedure described in scheme 4 to give pyrazoles of type **11**.



5 Scheme 5

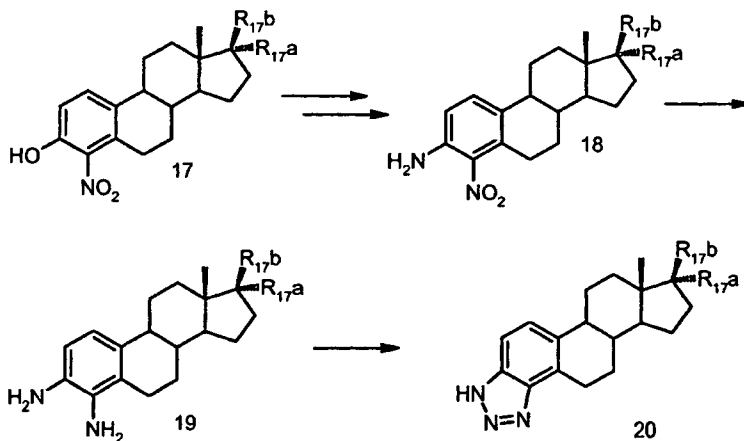
An additional approach is outlined in scheme 6. Starting from estradiol derivatives **12** 4-formyl-derivatives of type **13** can be made (J. Org. Chem. 72 (2007), 8824-30). The introduction of a 3-amino function can be achieved by making a 2-methyl-propionic-
10 amide-ethers and subsequent treatment of the intermediate in a polar solvent. (see: J. Chem. Soc. 1990, 767-71; Org. Lett. 7, (2005), 3629-31). Cleavage of the propionic-acidanilide gives the free aniline **14**. An additional alternative for this transformation is the conversion of the phenol to a leaving group (e.g. triflate) and subsequent Palladium catalyzed reaction with nitrogen-containing compounds like benzylamin or sodium
15 hexamethyldisilazane (see: Tetrahedron Lett. 44, (2003) 3071-73; Tetrahedron Lett. 46, (2005), 7111-15; J. Med. Chem. 49, (2006), 3832-49, Tetrahedron Lett. 43, (2002), 7617-20). The following transformations can be carried out in analogy to methods described in the literature (Org. Lett. 10, (2008), 1021-23). Hydroxylimin derivatives **15** can be obtained after treatment with hydroxylamine. Subsequent dehydratization gives
20 the desired pyrazoles **16**.



Scheme 6:

- 5 The triazoles can be prepared as outlined in scheme 7. A 4-nitro-estratrien derivative of type 17 (Horwitz et al., J. Med. Chem. 29, 692 (1986)) can be transformed to a 3-amino derivative 18 in analogy to the process described above for scheme 6. The amino-nitro derivative 18 can be reduced to the corresponding diamino-derivative 19 by well known reduction methods.

10



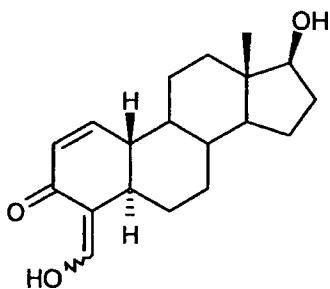
Scheme 7

The triazoles **20** can be made by nitrosation for example with potassium nitrite and sulphuric acid (Chemische Berichte; 9; 222 (1876)).

5

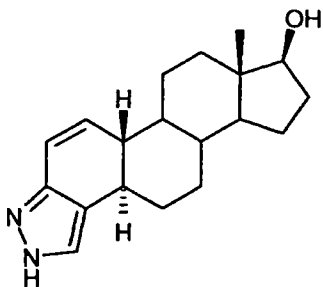
Example 1**1) 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol****a) 17 β -Hydroxy-4(Z)-hydroxymethylen-5 α -estr-1-en-3-one**

10



A solution of 500 mg 17 β -hydroxy-5 α -estr-1-en-3-one in 10 ml pyridine and 15 ml ethylformiate was cooled to -10°C. A solution of sodium methanolate (15 ml, 1M) was added in portions. The mixture was warmed to room temperature over two hours. The reaction mixture was poured into ice water and neutralized with hydrochloric acid, extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to yield 540 mg of yellow oil. This material was used in the next step without further purification and characterization.

20

b) 2'H-Pyrazolo [5',4':3,4]-5 α -estr-1-en-17 β -ol

To a solution 520 mg of raw 17 β -hydroxy-4(Z)-hydroxymethylen-5 α -estr-1-en-3-one in 6 ml ethanol was added a solution of hydrazine in THF (1.9 ml, 1 M). The mixture was stirred at room temperature for three hours. The mixture was extracted with ethyl acetate and water. The organic phase was dried over sodium sulphate and

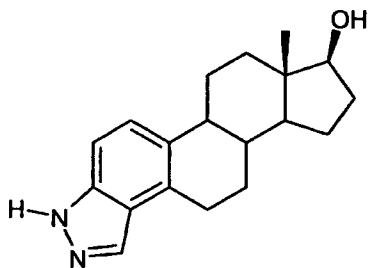
25

concentrated in vacuo. The raw product was chromatographed on silica gel with hexane and ethyl acetate as eluents to yield 84 mg of 2'H-Pyrazolo [5',4':3,4]-5 α -estr-1-en-17 β -ol.

- 5 MS (CI+): m/z = 299 (M+1);
1H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (s, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.20 (d, 1H); 3.71 (t, 1H); 2.45 (m, 1H); 1.05 – 2.50 (m, 16H); 0.76 (s, 3H)

10

c) 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

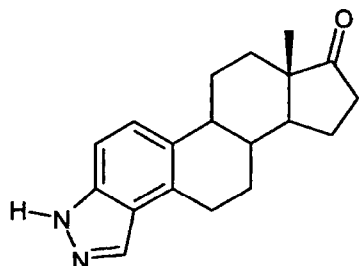


- To a solution 1 g 2'H-Pyrazolo[5',4':3,4]-5 α -estr-1-en-17 β -ol of in 10 ml methanol were added 1.2 g of palladium hydroxide on charcoal (10 %). The mixture was heated in a sealed tube for 4 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, filtered over celite and concentrated in vacuo. The crude product was chromatographed on silica gel 60 with hexane/ ethylacetate as eluent to give 64 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol as a white solid.

- 20 MS (CI+): m/z = 297 (M+H)⁺
1H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 3.76 (t, 1H); 3.15 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.01 (m, 2H); 1.72 (m, 1H); 1.20 – 1.60 (m, 7H); 0.81 (s, 3H)

25

30

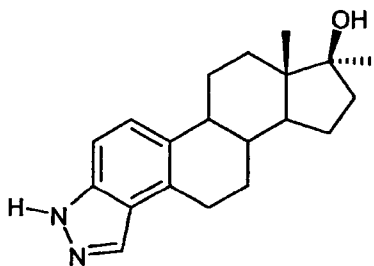
Example 2**2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one**

To a suspension of 521 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol
5 (example 1) in 19 ml dichloromethane and 0.7 ml pyridine was added 746 mg of Dess-
Martin periodinane. The reaction mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature.
The reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The
combined organic extracts were dried with sodium sulphate and concentrated in vacuo.
The crude product was triturated with dichloromethane and hexane to give 325 mg of
10 2'H-Pyrazolo [3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one as a white solid.

MS (CI⁺): m/z = 295 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 3.22 (m, 2H);
2.50 (m, 3H); 1.92 - 2.23 (m, 4H); 1.45 - 1.80 (m, 5H); 0.94 (s, 3H); 0.88 (t, 1H)

15

Example 3**17 α -Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol**

20 To a suspension of 80 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one in 10 ml
of tetrahydrofuran were added 2.7 ml of methylmagnesiumbromide in tetrahydrofuran
(3M). The reaction mixture was stirred for 20 hours. Then water was added and the
mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried
with sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude product was
25 chromatographed on silica gel 60 with hexane/ethyl acetate to yield 53 mg 17 α -
Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol as a white solid.

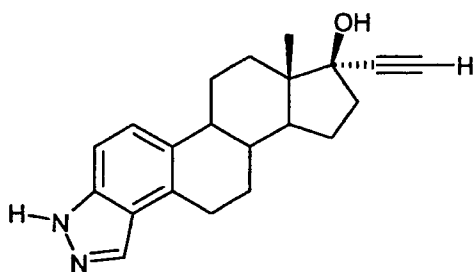
MS (CI⁺): m/z = 311 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 3.16 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.05 (m, 1H); 2.01 (m, 2H); 1.20 – 1.80 (m, 8H); 1.30 (s, 3H); 0.92 (s, 3H)

5

Example 4

17α-Ethynyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol



10

To a suspension of 1.77 g of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one in 265 ml of tetrahydrofuran were added 240 ml of ethynylmagnesiumbromide in tetrahydrofuran (6.8 M). The reaction mixture was stirred for 20 hours. Then 30 ml water and 15 ml of saturated ammonium chloride solution were added and the mixture was brought to a pH of 7 with 1 N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude product was triturated with dichloromethane to yield 997 mg 17α-Ethynyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol as a white solid after filtration. From the mother liquor another 360 mg could be isolated after concentration and second trituration with dichloromethane and subsequent filtration.

20

MS (EI⁺): m/z = 320 M⁺;

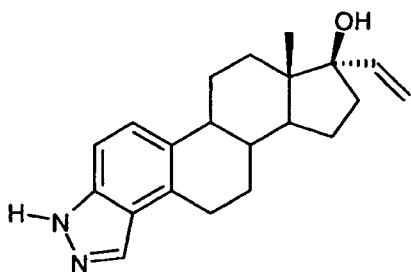
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.0 (bs, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 3.16 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 2.40 (m, 3H); 2.05 (m, 3H); 1.8 (m, 3H); 1.40 – 1.70 (m, 5H);

25 0.92 (s, 3H)

30

Example 5

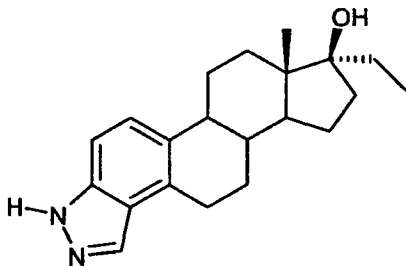
17α-Vinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol



- A suspension of 76 mg anhydrous cerium trichloride and 1.4 ml tetrahydrofuran was refluxed for two hours. The mixture was allowed to come to room temperature and 0.2 ml of vinylmagnesiumbromide in tetrahydrofuran (1M) were added at room temperature and the mixture was stirred for one hour. Then the resulting mixture was added to a suspension of 20 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one in 0.2 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture was stirred for 20 hours. Then 5 ml of saturated ammonium chloride solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude product was chromatographed on silica gel 60 with hexane/ethyl acetate to yield 18 mg 17α-Vinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol as a white solid.
- MS (ES⁺): m/z = 322 (M)⁺;
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 6.15 (d, 1H); 5.20 (2 x d, 2H); 3.15 (m, 2H); 2.35 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 1.95 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.25 – 1.70 (m, 7H); 0.98 (s, 3H)

Example 6

17α-Ethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol



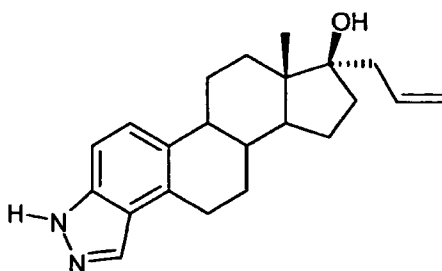
- To a solution of 0.72 ml ethyllithium solution (1.7 M) in 5 ml tetrahydrofuran was added a suspension of 100 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one in 5 ml of tetrahydrofuran below a temperature of -60 °C.. The reaction mixture was allowed to

warm to room temperature and stirred for further 20 hours. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude product was chromatographed by HPLC to yield 17 mg 17 α -Ethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol as a white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 3.15 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.05 (m, 1H); 1.85 (m, 2H); 1.30 – 1.75 (m, 9H); 1.30 (s, 3H); 1.02 (t, 3H); 0.94 (s, 3H)

Example 7

17 α -Allyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol



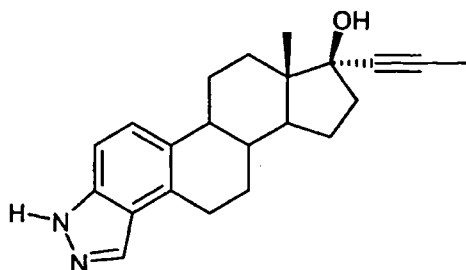
To a suspension of 160 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one in 20 ml of dichloromethane was added 1.12 ml of allylmagnesiumbromide in tetrahydrofuran (1.7 M) at a temperature of 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 20 hours. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude product was chromatographed on silica gel 60 with hexane/ethyl acetate to yield 53 mg 17 α -Allyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol as a white solid.

MS (Es⁺): m/z = 336 (M)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 6.0 (d, 1H); 5.2 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 2.40 (m, 4H); 1.20 – 2.10 (m, 11H); 0.80 (s, 3H)

Example 8

17 α -(Prop-1-ynyl)-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol



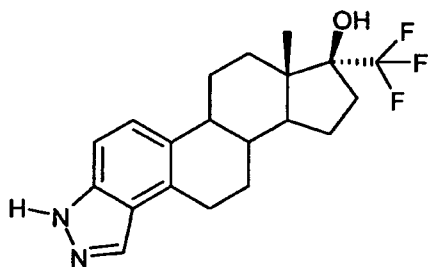
To a suspension of 100 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ones in 14 ml of tetrahydrofuran were added 13,6 ml of prop-1-ynylmagnesiumbromide in tetrahydrofuran (0.5M) at a temperature of 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for further 20 hours. Then water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude product was chromatographed on silica gel 60 with hexane/ethyl acetate to yield 53 mg 17α-(Prop-1-ynyl)-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol as a white solid.

MS (ES⁺): m/z = 335 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 3.16 (m, 2H); 2.42 (m, 2H); 2.30 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.92 (s, 3H); 1.75 (m, 4H); 1.50 (m, 5H); 0.90 (s, 3H)

Example 9

17α-Trifluoromethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol



A solution of 198 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one, 960 mg Trifluoromethyltrimethylsilane and 1 ml Tetrabutylammonium fluoride (1M solution in THF) in 5.2 ml tetrahydrofuran was stirred at reflux for 48 hours. The mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude product was purified by

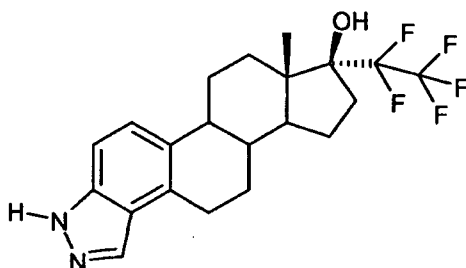
chromatography [HPLC: Waters Auto purification system; column XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm; solvent acetonitril / water + 0.1 % formic acid; flow 50 mL/min.].

MS (EI+): m/z = 364 M^+ ;

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 3.19 (dd, 1H); 3.11 (dd, 1H); 2.5 – 2.3 (m, 3H); 2.04 (dd, 1H); 1.94 – 1.73 (m, 5H); 1.71 – 1.44 (m, 5H); 1.0 (s, 3H);

10 Example 10

17 α -Pentafluoroethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol



- 15 A 5 mL THF solution of 500 mg of 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one and 8,35 g Pentafluoroethyl Iodide at -70°C were carefully treated with 22 mL Methylithium Lithiumbromide complex (1.5 M solution in Diethylether). The temperature was kept below -50°C . After further stirring for 1 hour, reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetat. The combined organic extracts were dried with sodium sulphate and concentrated in vacuo. The crude product was purified by
- 20 flashchromatography [silica gel, eluent: Hexane / Ethylacetate gradient].

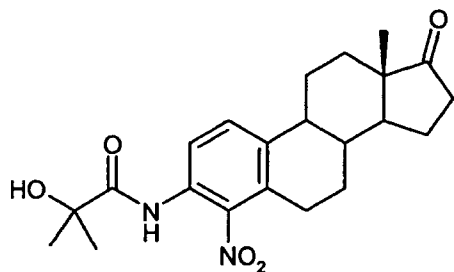
MS (esi+): m/z = 415 ($M^+ + 1$);

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.03 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 3.25 – 3.02 (m, 2H); 2.75 – 2.37 (m, 3H); 2.1 – 1.93 (m, 3H); 1.92 – 1.76 (m, 3H); 1.73 – 1.41 (m, 4H); 1.01 (s, 3H);

Example 11

3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-on

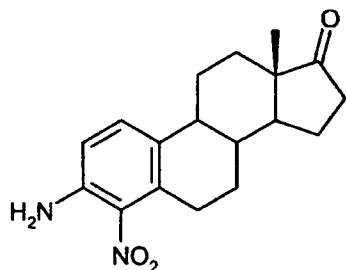
- 30 a) 2-Hydroxy-2-methyl-N-[4-nitro-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl]propanamide



1.6 g Sodiumhydride (60% in paraffine oil) is slowly added in portions to a mixture of 8.0 g 4-Nitro-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (see for example: Stubenrauch, G.; Knuppen, R. in *Steroids* 1976, vol. 28, p.733-741) and 69 ml Dioxane at ambient temperature. After 1 h stirring 12.6 g 2-Bromo-2-methyl-propionamide and 24.8 g Cs_2CO_3 are added. After 24h stirring at 100°C 5 ml of Dimethylformamide and 3 g powdered Sodiumhydroxyde are added and stirring was continued 24h at 75°C. After cooling the reaction mixture is poured into water and extracted three times with ethylacetate. The combined organic phases are washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product is dissolved in 232 ml dimethylformamide. After addition of 3.5 g powdered sodiumhydroxyde the mixture is stirred at 50°C over night. After cooling the reaction mixture is poured into water and extracted three times with ethylacetate. The combined organic phases are washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure to yield 11.4 g crude 2-Hydroxy-2-methyl-N-[4-nitro-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl]propanamide.

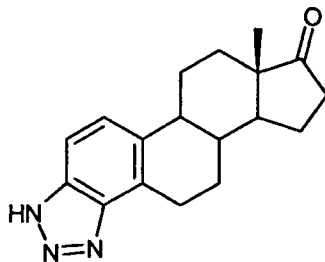
MS (Es^+): $m/z = 401$ ($\text{M}+1$);
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.57$ (s (br), 1H); 7.63 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 5.90 (s (br), 1H); 2.80-2.90 (m, 1H); 2.64-2.72 (m, 1H); 2.39-2.49 (m, 2H); 2.26-2.35 (m, 1H); 1.92-2.12 (m, 3H); 1.75-1.81 (m, 1H); 1.33-1.64 (m, 6H); 1.31 (s, 3H); 1.30 (s, 3H); 0.84 (s, 3H)

b) 3-Amino-4-nitro-estra-1,3,5(10)-trien-17-on



- 11.4 g crude 2-Hydroxy-2-methyl-N-[4-nitro-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl]propanamide are refluxed in a mixture of 40 ml concentrated hydrochloric acid and 40 ml dioxane for 2 hours. Under ice cooling the reaction mixture is then made basic by adding a 32% sodium hydroxyde solution. After stirring for 30 minutes water is added, followed by three times extraction with ethyl acetate. After drying of the combined organic phases over sodium sulphate and filtration the filtrate is evaporated to yield 7.9 g 3-Amino-4-nitro-estra-1,3,5(10)-trien-17-on.
- MS (ES⁺): m/z = 315 (M+1);
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.19 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.71 (s (br), 2H); 2.70-2.87 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 0.80 (s, 3H)

- c) 3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-on

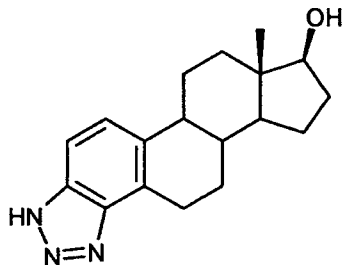


- To a mixture of 1g 3-Amino-4-nitro-estra-1,3,5(10)-trien-17-on and 21 ml acetic acid 0.13 g palladium on charcoal (10%) is added. The mixture is hydrogenated at normal pressure for 6 hours. After removing the catalyst by filtration and washing of the filtercake with 18 ml acetic acid a solution of 0.242 g sodium nitrite in 5 ml water is added to the filtrate. After stirring overnight at ambient temperature the reaction mixture is concentrated to approx. 20 ml by evaporation and poured into water. After 30 minutes stirring the precipitate is isolated by filtration to yield 0.84 g 3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-on after drying.

- MS (ES⁺): m/z = 296 (M+1);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 353 Kelvin): δ = 15.29 (s (br)); 7.62 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 2.89-3.32 (m, 3H); 1.96-2.18 (m, 3H); 1.77-1.87 (m, 1H); 1.44-1.74 (m, 6H); 0.87 (s, 3H)

5

Example 12**3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol**

- 10 0.2 g 3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 5 ml methanol are treated with 0.10 mg sodiumborohydride at 0°C. After stirring for 1h at ambient temperature the reaction mixture is poured into water and extracted with ethyl acetate and dichloromethane. After drying with sodium sulphate, filtration and evaporation the crude product is subjected to chromatography an silica gel with a mixture of dichloromethane and methanol as eluent to yield 82 mg 3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol.
- 15

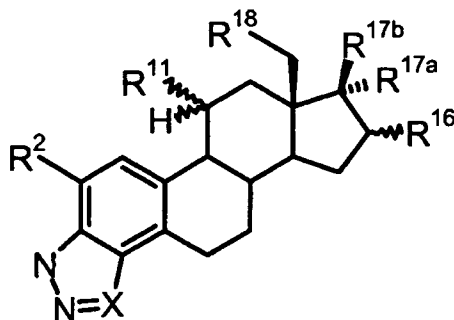
MS (ES⁺): m/z = 298 (M+1);

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 15.22 (s (br)); 7.61 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 4.19 (s (br)); 3.58 (t, 1H); 2.31-2.44 (m, 2H); 1.60-1.70 (m, 1H); 1.16-1.54 (m, 7H); 0.72 (s, 3H)
- 20

CLAIMS

- 5 1. A compound of formula (I)

10



(I)

15

wherein

X is selected from the group consisting of nitrogen and CR^a, whereby
 R^a stands for hydrogen, C₁₋₃-alkyl group, a C_pF_{2p+1} group with p = 1-3,
 R² represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁₋₃-alkyl group or a trifluoromethyl group,

20

R¹¹ is selected from the group of hydrogen, halogen, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkinyl and C₁₋₃-alkoxy,

R¹⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl, halogen, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₃-alkenyl, C₂₋₃-alkinyl and trifluoromethyl,

25

R^{17a} and R^{17b} stand for a hydrogen atom, a hydroxyl group, an optionally substituted C₁₋₃-alkyl group, an optionally substituted C₂₋₃-alkenyl group, an optionally substituted C₂₋₃-alkinyl group, wherein said substituents are selected from a hydroxyl group, fluorine or a group OR wherein R is a C₁₋₃-alkyl group or

30

R^{17a} and R^{17b} stand for a halogen atom, or a group -OCOR^b, whereby
 R^b represents a group -(CH₂)_nCOOH with n = 2 or 3, or a C₁₋₅-alkyl group with the proviso if R^{17a} stands for a hydroxyl group, R^{17b} represents a hydrogen atom or an optionally substituted C₁₋₃-alkyl group, an optionally substituted C₂₋₃-alkenyl group or a group -OCOR^b with the definition for R^b as mentioned above, and vice versa,
 or

35

R^{17a} and R^{17b} stand together for an oxygen atom,

and

R^{18} represents a hydrogen atom or a methyl group,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5
2. A compound according to Claim 1 wherein R^{17a} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-3} -alkyl group, an optionally substituted C_{2-3} -alkenyl group, an optionally substituted C_{2-3} -alkinyl group, whereas R^{17b} is selected from the group consisting of hydroxyl, fluorine, $-OCOR^b$.
- 10
3. A compound according to Claim 1, wherein R^{17a} is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, trifluoromethyl, vinyl and ethinyl.
- 15
4. A compound according to Claim 1, wherein R^{17a} represents a hydroxyl group or a fluorine atom.
5. A compound according to Claim 1 wherein R^{16} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxyl and fluorine.
- 20
6. A compound according to Claim 1 wherein R^{18} is a hydrogen atom.
7. A compound according to claim 1, wherein X stands for CR^a .
8. A compound according to claim 1, wherein R^a stands for a hydrogen atom, a group trifluoromethyl or a methyl group.
- 25
9. A compound according to Claim 1, wherein R^{11} represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a hydroxyl group or a methoxy group.
- 30
10. A compound according to Claim 1, wherein R^2 stands for a hydrogen atom, a fluorine atom or a trifluoromethyl group. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of Claim 1.
- 35
11. A compound according to claim 1, wherein R^{16} represents a hydroxyl group, R^{17a} a hydrogen atom and R^{17b} a fluorine atom.

12. A compound according to claim 1, wherein R^{17b} represents a hydroxyl group, R^{17a} a hydrogen atom, a vinyl, ethinyl, methyl or a trifluoromethyl group and R¹⁶ a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl group.

- 5 13. Compounds according to claim 1 to 12, namely
- 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Ethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Propyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 10 17α-Vinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Ethinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-one
- 2-Fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 2-Fluoro-17α-methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 15 17α-Ethyl-2-fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 2-Fluoro-17α-propyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 2-Fluoro-17α-vinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Ethinyl-2-fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 11β -Fluoro-2'H-Pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 20 11β -Fluoro-17α-Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Ethyl-11β -fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 11β -Fluoro-17α-Propyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 11β -Fluoro-17α-Vinyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Ethinyl-11β-fluoro-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 25 5'-Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 5',17-Dimethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 2-Fluoro-5',17-dimethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 2-Fluoro-5'-Methyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Allyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 30 17α-(Prop-1-ynyl)-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Trifluoromethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 17α-Pentafluoroethyl-2'H-pyrazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-on
- 3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol
- 35

- 5 14. Pharmaceutical composition comprising at least one compound of the general formula I according to any of Claims 1 to 13 and, optionally at least one additional active ingredient together with pharmaceutically suitable excipients and/or carriers.
- 10 15. Pharmaceutical composition according to claim 14, wherein the additional active ingredient is a SERM (selective estrogen receptor modulator) or a SERD (selective estrogen receptor destabilizer).or a progestogen.
- 15 16. A process for making a pharmaceutical composition comprising mixing a compound of Claim 1 and optionally at least one additional active ingredient with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 20 17. Use of compounds according to claim 1 to 13 for manufacturing a medicament for the treatment of a disorder mediated by an estrogen receptor, in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1.
- 25 18. Use according to Claim 16, wherein the disorder mediated by an estrogen receptor is selected from the group consisting of hot flashes, vaginal dryness, osteopenia, osteoporosis, hyperlipidemia, loss of cognitive function, degenerative brain diseases, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, cancer of the breast tissue, hyperplasia of the breast tissue, cancer of the endometrium, hyperplasia of the endometrium, cancer of the cervix, hyperplasia of the cervix, cancer of the prostate, benign prostatic hyperplasia, endometriosis, uterine fibroids and osteoarthritis.
- 30 19. Use according to Claim 16, wherein the disorder mediated by an estrogen receptor is selected from the group consisting of osteoporosis, hot flashes, vaginal dryness, breast cancer and endometriosis.
- 35 20. Use of compounds according to claim 1 to 13 for manufacturing a medicament for the treatment of a disorder mediated by an estrogen receptor in a subject in need

thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the composition of Claim 14.

- 5 21. Use of compounds according to claim 1 to 13 for contraception, alone or in combination with an effective amount of a compound as in Claim 1 to 13 and a progestogen.

Figure 1

Relative dose responses for the stimulation of uterine growth (filled circles) and induction of the hepatic gene CaBP (open circles) are shown for Ethinylestradiol.

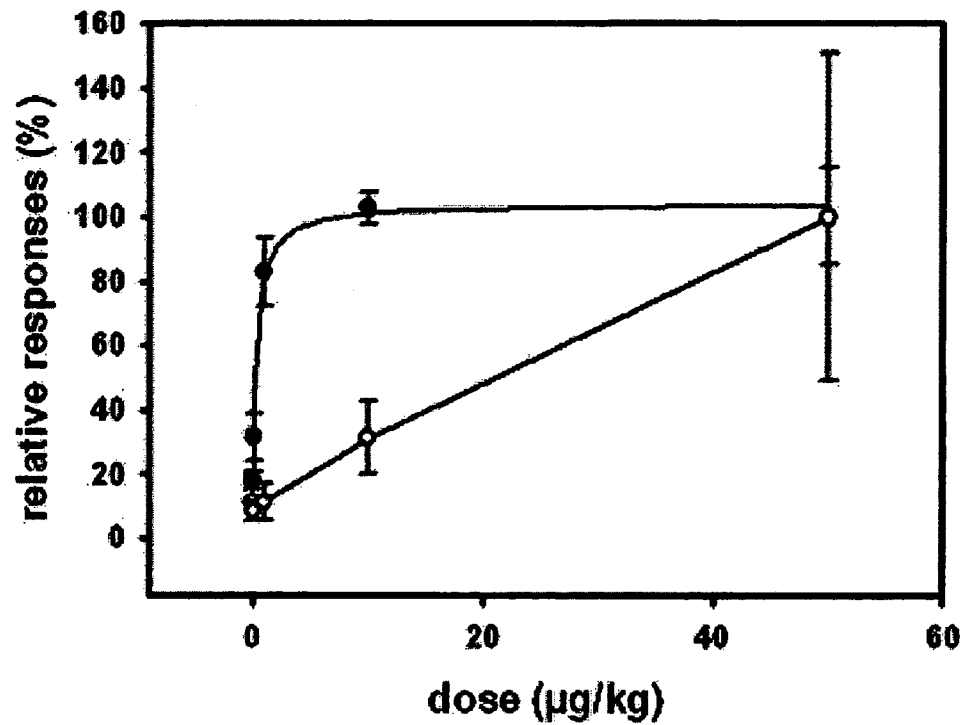


Figure 2

Relative dose responses for the stimulation of uterine growth (filled circles) and induction of the hepatic gene CaBP (open circles) are shown for example 1.

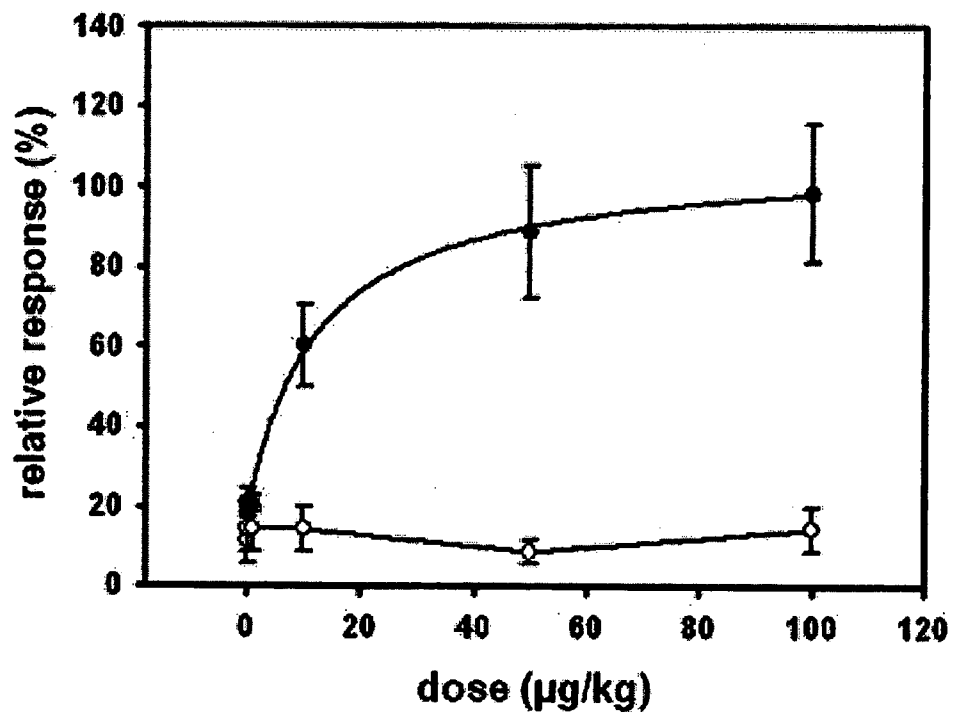
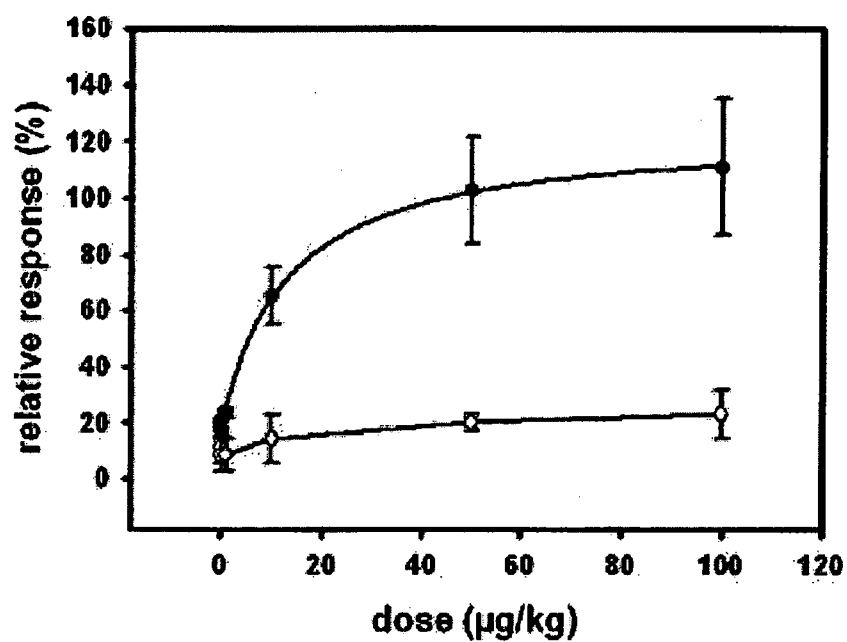


Figure 3.

Relative dose responses for the stimulation of uterine growth (filled circles) and induction of the hepatic gene CaBP (open circles) are shown for example 4.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/005086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07J71/00 A61K31/58 A61P5/30		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07J A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/005314 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application page 11 - page 12; table 2; compounds 4,6,9,11 examples 6,10,12,14 page 59; table 2 page 61; table 4	1-21
A	ZHANG X ET AL: "An efficient synthesis of novel estrieno[2.3-b] and [3.4-c]pyrroles" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 44, no. 15, 7 April 2003 (2003-04-07), pages 3071-3073, XP004415671 ISSN: 0040-4039 page 3071, column 1, paragraph 1; compound 2	1-21
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 October 2009		Date of mailing of the international search report 27/10/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/005086

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LOVELY CARL J ET AL: "Synthesis and biological evaluation of 4-(hydroxyalkyl)estradiols and related compounds" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 23, 7 November 1997 (1997-11-07), pages 3756-3764, XP002514694 ISSN: 0022-2623 page 3759; table 1; compounds 4,5 page 3760, column 1, paragraph 2 -----	1-21
A	PETERS R H ET AL: "Steroidal oxathiazine inhibitors of estrone sulfatase" STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 68, no. 1, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 97-110, XP004398474 ISSN: 0039-128X page 100; compounds 64,65 page 108, column 2, paragraph 1; table 1 -----	1-21
A	US 3 458 504 A (CLINTON RAYMOND O) 29 July 1969 (1969-07-29) column 3; lines 6-14; examples 1,4-6 -----	1-21

64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/005086

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004005314 A	15-01-2004	AT 376555 T AU 2003251768 A1 CA 2491132 A1 CN 1678626 A DE 60317109 T2 DK 1606307 T3 EP 1606307 A1 ES 2295645 T3 JP 2005537256 T PT 1606307 E	15-11-2007 23-01-2004 15-01-2004 05-10-2005 31-07-2008 21-01-2008 21-12-2005 16-04-2008 08-12-2005 21-11-2007
US 3458504 A	29-07-1969	NONE	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/EP 2009 / 005086
0-2	International Filing Date	14 JUL 2009 (14.07.09)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	RO/EP
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.038.214 MT/FOP 20090301/0.20.5.15
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	53773A-WO
I	Title of Invention	ESTRATRIENE DERIVATIVES COMPRISING HETEROCYCLIC BIOISOSTERES FOR THE PHENOLIC A-RING
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Address	Müllerstr. 178 13353 Berlin Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BLUME, Thorsten
III-1-5	Address	Tschaikowskistr. 16 16552 Schildow Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HELDMANN, Dieter
III-2-5	Address	Conradstr. 38 13509 Berlin Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	SCHMEES, Norbert
III-3-5	Address	Bondickstr. 61 13469 Berlin Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	OTTO, Christiane
III-4-5	Address	Monbijouplatz 9 10178 Berlin Germany
III-4-6	State of nationality	DE
III-4-7	State of residence	DE
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	WINTERMANTEL, Tim
III-5-5	Address	Maybachstr. 48a 50670 Köln Germany
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	KUHNKE, Joachim
III-6-5	Address	Schulstr. 16 14482 Potsdam Germany
III-6-6	State of nationality	DE
III-6-7	State of residence	DE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Address	Müllerstr. 178 13353 Berlin Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49 30 468 18718
IV-1-4	Facsimile No.	+49 30 468 98718
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	24 July 2008 (24.07.2008)
VI-1-2	Number	08161108.9
VI-1-3	Regional Office	EP

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-2	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	
IX-2	Description	40	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	
IX-5	Drawings	3	-
IX-7	TOTAL	54	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-21	Language of filing of the international application	English	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name (LAST, First)	BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
X-1-2	Name of signatory	ppa. Dr. Ferdinand Köhler
X-1-3	Capacity	i. V. Dr. Markus Albers

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	14 JUL 2009 (14. 07. 09)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received ☒	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	☒

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstr. 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 July 2009 (30.07.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53773A-WO	International application No. PCT/EP2009/005086

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (for all designated States except US)
BLUME, Thorsten et al (for US)

International filing date: 14 July 2009 (14.07.2009)
Priority date(s) claimed: 24 July 2008 (24.07.2008)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 23 July 2009 (23.07.2009)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: 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, SM, TR
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Moussa Huynh e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Form PCT/IB/301 (October 2005)

I/D44YNYQQ0

INFORMATION ON ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the **"national phase"** must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with **other special requirements** applicable in certain Offices. It is the **applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The **applicable time limit** for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time**, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit)**, Office by Office, refer to the *PCT Gazette* ("Section IV" part published on a weekly basis), to the *PCT Newsletter* (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the *PCT Applicant's Guide* (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages of the site, including those of the *Gazette*, *Newsletter* and *Guide*, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for **filing a demand for international preliminary examination** is set out in the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before the date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau and if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(c)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xi)(b)).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstr. 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 31 July 2009 (31.07.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53773A-WO	
International application No. PCT/EP2009/005086	International filing date (day/month/year) 14 July 2009 (14.07.2009)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 24 July 2008 (24.07.2008)
Applicant BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a **priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a **priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
24 July 2008 (24.07.2008)	08161108.9	EP	23 July 2009 (23.07.2009)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/D46DF/ZLZ0

73

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 28 de enero de 2010**
(28.01.2010)
(10) **Número de publicación internacional: WO 2010/009828 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07J 71/00 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2009/005086**
(22) **Fecha de presentación internacional: 14 de julio de 2009 (14.07.2009)**
(25) **Idioma de la presentación: inglés**
(26) **Idioma de la publicación: inglés**
(30) **Datos de la prioridad:**
08161108.9 24 de julio de 2008 (24.07.2008) EP
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventores; e**
(75) **Inventores/Solicitantes (solamente para US): BLUME, Thorsten**
[DE/DE]; Tschaikowskistrasse 16, 16552 Schildow (DE). HELDMANN,
Dieter [DE/DE]; Conradstr. 38, 13509 Berlin (DE). SCHMEES, Norbert
[DE/DE]; Bondickstrasse 61, 13469 Berlin (DE). OTTO, Christiane
[DE/DE]; Monbijouplatz 9, 10178 Berlin (DE). WINTERMANTEL, Tim
[DE/DE]; Maybachstr. 48a, 50670 Köln (DE). KUHNKE, Joachim
[DE/DE]; Schulstrasse 16, 14482 Potsdam (DE).
(74) **Representante común: BAYER SCHERING PHARMA**
AKTIENGESELLSCHAFT; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (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, CL, 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, PE, 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, SM,
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:** Derivados de estratrieno que comprenden bioisósteros heterocíclicos para el anillo fenólico A

(57) **Resumen:**

Nuevos derivados de pirazolo-estrieno y triazolo-estrieno, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades mediados por un receptor de estrógeno, tales como los sofocos, la sequedad vaginal, la osteopenia, la osteoporosis, la hiperlipidemia, la pérdida de función cognitiva, las enfermedades degenerativas del cerebro, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cerebrovasculares, los cánceres y la hiperplasia sensibles a hormonas (en tejidos que incluyen las mamas, el endometrio y el cuello uterino en las mujeres y la próstata en los hombres), la endometriosis, los fibroides uterinos, la osteoartritis; y como agentes anticonceptivos, solos o en combinación con un progestógeno o un antagonista de un progestógeno. Los compuestos de la invención son moduladores selectivos del receptor de estrógeno.

[TRADUCCIÓN de Publicación Internacional Nro. WO 2010/009828
A1]

**DERIVADOS DE ESTRATRIENO QUE COMPRENDEN BIOISÓSTEROS HETERO-
CÍCLICOS PARA EL ANILLO FENÓLICO A**

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de pirazolo-estrieno y triazolo-estrieno, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades mediados por un receptor de estrógeno, tales como los sofocos, la sequedad vaginal, la osteopenia, la osteoporosis, la hiperlipidemia, la pérdida de función cognitiva, las enfermedades degenerativas del cerebro, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cerebrovasculares, los cánceres y la hiperplasia sensibles a hormonas (en tejidos que incluyen las mamas, el endometrio y el cuello uterino en las mujeres y la próstata en los hombres), la endometriosis, los fibroides uterinos, la osteoartritis; y como agentes anticonceptivos, solos o en combinación con un progestógeno o un antagonista de un progestógeno. Los compuestos de la invención son moduladores selectivos del receptor de estrógeno.

Los estrógenos son un grupo de hormonas femeninas esenciales para el proceso reproductivo, para el desarrollo del útero y de las mamas y para otros cambios físicos asociados con la pubertad. Los estrógenos tienen efectos sobre diversos tejidos en el cuerpo de la mujer, no solamente en aque-

76

llos relacionados con el proceso reproductivo, tales como el útero, las mamas y los genitales externos, sino también en tejidos en el sistema nervioso central, en los huesos, en el hígado, en la piel y en el tracto urinario. Los ovarios producen la mayor parte de los estrógenos en el cuerpo de la mujer.

Los estrógenos endógenos, tales como el 17beta-estradiol y la estrona, tienen una función clave en el desarrollo y el mantenimiento de los órganos sexuales femeninos, las glándulas mamarias y otras características sexuales. Además de su función como hormonas sexuales femeninas, los estrógenos participan en el crecimiento y la función de una cantidad de tejidos diferentes, tales como el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y el esqueleto, tanto en las mujeres como en los hombres. La significación de los estrógenos en el desarrollo del sistema reproductivo femenino impulsó el desarrollo de una variedad de compuestos que interactúan con los receptores de estrógeno, tales como los anticonceptivos y los agentes para el tratamiento de los cánceres de mama.

Las píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCP) fueron diseñadas para prevenir la ovulación mediante la supresión de la liberación de gonadotrofinas. Los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo las COCP, inhiben el desarrollo de los folículos y previenen la ovulación como

77

mecanismo de acción primario (Trussell, James (2007). "Contraceptive Efficacy", en Hatcher, Robert A., et al: *Contraceptive Technology*, 19ª edición revisada, Nueva York: Ardent Media.; Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). "Oral Contraception", *A Clinical Guide for Contraception*, 4ª edición, Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 21-138; Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006). "Estrogens and Progestins" en Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. (editores): *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11ª edición, Nueva York: McGraw-Hill, pp. 1541-1571; Glasier, Anna (2006). "Contraception", en DeGroot, Leslie J.; Jameson, J. Larry (editores): *Endocrinology*, 5ª edición, Filadelfia: Elsevier Saunders, pp. 2993-3003; Rivera R, Yacobson I, Grimes D (1999). "The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices". *Am J Obstet Gynecol* **181** (5 Pt 1): 1263-9).

La retroalimentación negativa del progestágeno disminuye la frecuencia de pulsación de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) en el hipotálamo, lo que resulta en la disminución de la liberación de hormona estimuladora de los folículos (FSH) y reduce en gran medida la liberación de hormona luteinizante (LH) en la pituitaria anterior. Los niveles reducidos de FSH inhiben el desarrollo de los folículos, de manera que se previene un incremento en los niveles

de estradiol. La retroalimentación negativa del progestágeno y la falta de retroalimentación positiva del estrógeno en la liberación de LH previenen un incremento de la LH en la mitad del ciclo. La inhibición del desarrollo de los folículos y la ausencia de incremento de la LH previenen la ovulación (Trussell, James (2007). "Contraceptive Efficacy", en Hatcher, Robert A., et al: *Contraceptive Technology*, 19ª edición revisada, Nueva York: Ardent Media.; Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). "Oral Contraception", *A Clinical Guide for Contraception*, 4ª edición, Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 21-138; Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006). "Estrogens and Progestins", en Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. (editores): *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11ª edición, Nueva York: McGraw-Hill, pp. 1541-1571).

El estrógeno fue incluido originalmente en los anticonceptivos orales para poder controlar el ciclo de manera más eficaz (para estabilizar el endometrio y para reducir consecuentemente la incidencia de metrorragia), pero se descubrió que también inhibía el desarrollo de los folículos y ayudaba a prevenir la ovulación. La retroalimentación negativa del estrógeno sobre la pituitaria anterior reduce en gran medida la liberación de FSH, lo que resulta en la inhibición del desarrollo de los folículos y contribuye a prevenir la ovu-

lación (Trussell, James (2007). "Contraceptive Efficacy", en Hatcher, Robert A., et al: *Contraceptive Technology*, 19ª edición revisada, Nueva York: Ardent Media.; Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). "Oral Contraception", *A Clinical Guide for Contraception*, 4ª edición, Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 21-138; Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006). "Estrogens and Progestins", en Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. (editores): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11ª edición, Nueva York: McGraw-Hill, pp. 1541-1571).

Aunque los anticonceptivos orales son muy eficaces, su uso está asociado con efectos colaterales desagradables (tales como náuseas, depresión, ganancia de peso y cefalea) y con un riesgo a largo plazo incrementado de contraer enfermedades severas (tales como tromboembolia, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, adenoma hepático, enfermedad de la vesícula biliar e hipertensión). Las irregularidades en la menstruación (tales como la metrorragia, las pérdidas y la amenorrea) también son frecuentes. Cuando se la administra sola, una progestina resulta en una incidencia incrementada de cambios en los patrones menstruales, especialmente en un incremento marcado en la cantidad y la duración de la hemorragia menstrual.

El receptor de estrógeno beta (ER beta) fue descubierto como un segundo subtipo del receptor de estrógeno (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). Se están realizando esfuerzos intensos por investigar la distribución del ER alfa y del ER beta en varios tejidos.

El receptor de estrógeno alfa (ER alfa) se expresa en las neuronas que se proyectan hacia las neuronas positivas para GnRH en el hipotálamo y es necesario para la mediación en la retroalimentación positiva del estradiol que resulta en el incremento en la LH previo a la ovulación. Por otro lado, el receptor de estrógeno alfa en la pituitaria y en el hipotálamo participa en la mediación de la retroalimentación negativa del estradiol, la cual resulta en la supresión de la secreción de LH/FSH. La activación del receptor de estrógeno alfa es importante para la inducción de la expresión del receptor de progesterona en algunos órganos reproductivos, tales como el útero y el hipotálamo. En otras palabras, la activación del receptor de estrógeno es un prerrequisito para la acción de la progestina. El receptor de estrógeno alfa media en las respuestas al estrógeno en el útero (estimulación de la proliferación de las células epiteliales), en las glándulas mamarias (estimulación de la proliferación de las células epiteliales), en los huesos (prevención de la

apoptosis de los osteoblastos) y en el cerebro (prevención de los sofocos). La función primaria del componente estrogénico en la anticoncepción oral combinada es el mantenimiento de un patrón de menstruación regular durante los días en los que no se toma la píldora. La función del anticonceptivo, es decir, la inhibición de la ovulación, es mediada principalmente por el componente gestagénico. Sin embargo, la inhibición de la ovulación resulta en la supresión de los niveles endógenos de estradiol, lo que podría provocar sofocos y pérdida de hueso en las mujeres jóvenes. La adición de estrógenos en la anticoncepción oral combinada previene estos síntomas. Más aun, el componente estrogénico es necesario para inducir el receptor de progesterona y permitir la acción anticonceptiva del componente gestagénico. En otras palabras, sin la adición de estrógeno serían necesarias dosis mucho mayores de progestinas para inducir la inhibición de la ovulación.

Se han realizado grandes esfuerzos centrados en moduladores selectivos del receptor de estrógeno para el tratamiento y la prevención de afecciones posmenopáusicas, tales como la osteoporosis, la enfermedad de la arteria coronaria, la depresión y la enfermedad de Alzheimer.

La menopausia se define como la interrupción permanente de la menstruación debido a la pérdida de función de los folículos en los ovarios y la finalización prácticamente defi-

nitiva de la producción de estrógeno. La transición de la menopausia hacia la mitad de la vida se caracteriza por una disminución en el estrógeno que provoca síntomas a corto plazo y a largo plazo en los sistemas vasomotor, urogenital, cardiovascular y esquelético y en el sistema nervioso central, tales como sofocos, atrofia urogenital, riesgo incrementado de contraer enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, alteraciones cognitivas y psicológicas, incluyendo un riesgo incrementado de sufrir trastornos cognitivos y la enfermedad de Alzheimer (AD). Todos estos síntomas de la menopausia pueden ser tratados exitosamente con estrógenos. Como el estradiol estimula la proliferación de las células epiteliales del útero, por lo que incrementa el riesgo de carcinoma de endometrio, es necesario agregar progestinas para las mujeres posmenopáusicas que aún conserven el útero. Las progestinas inhiben la proliferación de las células epiteliales del útero activada por el estradiol.

Al comenzar la menopausia, setenta y cinco por ciento de las mujeres experimentan síntomas vasomotores, tales como sudor y sofocos. Estas quejas pueden comenzar varios años antes de la menopausia, y en algunas mujeres pueden prolongarse durante más de 10 años, de manera relativamente constante o como ataques instantáneos sin una causa definida.

Los síntomas urogenitales asociados con el inicio de la menopausia y relacionados con la vagina incluyen una sensa-

ción de sequedad, quemadura, picazón, dolor durante las relaciones sexuales, hemorragias superficiales y descargas, junto con atrofia y estenosis. Los síntomas relacionados con el tracto urinario incluyen una sensación de quemadura al orinar, urgencias frecuentes, infecciones recurrentes en el tracto urinario e incontinencia urinaria. Se ha informado que estos síntomas ocurren hasta en 50% de las mujeres en momentos cercanos a la menopausia, y que son más frecuentes unos pocos años después de la menopausia. De no tratarse, los problemas pueden tornarse permanentes.

El ataque cardíaco y el accidente cerebrovascular son las causas más importantes de morbilidad y mortalidad entre las mujeres de edad. La morbilidad entre las mujeres debida a estas enfermedades aumenta rápidamente después de la menopausia. Las mujeres que sufren una menopausia prematura se hallan en un riesgo coronario mayor que las mujeres con una edad similar que todavía menstrúan. La presencia de estrógeno en el suero tiene un efecto positivo sobre los lípidos en el suero. La hormona promueve la vasodilatación de los vasos sanguíneos y potencia la formación de nuevos vasos sanguíneos. Por consiguiente, la disminución de los niveles de estrógeno en el suero de las mujeres posmenopáusicas resulta en un efecto cardiovascular adverso. Adicionalmente, se ha planteado como teoría que las diferencias en la capacidad de coagulación de la sangre podrían dar cuenta de la

diferencia observada en la ocurrencia de enfermedades cardíacas antes y después de la menopausia.

El esqueleto se ve sometido a un proceso continuo de degeneración y regeneración de los huesos, en una interacción entre las células óseas que se halla regulada cuidadosamente. Estas células se ven afectadas directamente por el estrógeno. La deficiencia de estrógeno resulta en la pérdida de estructura ósea y en una disminución en la fuerza de los huesos. La pérdida rápida de masa ósea durante el año inmediatamente posterior a la menopausia resulta en osteoporosis posmenopáusica y en un riesgo incrementado de fracturas.

La deficiencia de estrógeno también es una de las causas de los cambios degenerativos que ocurren en el sistema nervioso central y que pueden resultar en la enfermedad de Alzheimer y en la declinación de la cognición. A partir de las evidencias recientes, se ha concluido que hay una asociación entre el estrógeno, la menopausia y la cognición. Más particularmente, se ha informado que la terapia de reemplazo de estrógeno y el uso de estrógeno en las mujeres pueden prevenir el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y mejorar la función cognitiva.

La terapia de reemplazo de hormonas (HRT) - más específicamente la terapia de reemplazo de estrógeno (ERT) - comúnmente se prescribe para solucionar los problemas médicos asociados con la menopausia, y también para ayudar a impedir

la osteoporosis y las complicaciones cardiovasculares primarias (tales como la enfermedad de la arteria coronaria) de una manera preventiva y terapéutica. Por lo tanto, se considera que la HRT es una terapia médica para prolongar la expectativa de vida promedio de las mujeres posmenopáusicas y para proveer una mejor calidad de vida.

La ERT permite aliviar de manera efectiva los síntomas del climaterio y los síntomas urogenitales, y se ha demostrado que resulta en beneficios significativos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardíacas en mujeres posmenopáusicas. En estudios clínicos se demostró que la ERT disminuía la tasa de ocurrencia de ataques cardíacos y las tasas de mortalidad en aquellas poblaciones que habían recibido la ERT, en comparación con poblaciones similares que no habían sido sometidas a la ERT. La ERT comenzada poco después de la menopausia también puede ayudar a mantener la masa ósea durante varios años. En investigaciones controladas se ha demostrado que el tratamiento con ERT tiene un efecto positivo incluso en mujeres mayores, con edades de hasta 75 años.

Sin embargo, como se mencionó con anterioridad, hay numerosos efectos indeseables asociados con la ERT que reducen el seguimiento por parte del paciente. La ERT está asociada con el riesgo de sufrir tromboembolia venosa y enfermedades de la vesícula biliar, con el reinicio de la menstruación,

con la mastodinia y con un riesgo posiblemente incrementado de desarrollar cáncer de útero y/o de mama. Hasta 30% de las mujeres a las que se les hubo indicado la ERT no han seguido con el tratamiento, y la tasa de interrupción es de entre 38% y 70%. Las preocupaciones relacionadas con la seguridad y con los efectos adversos (hinchazón y metrorragia) son las razones más importantes para la interrupción.

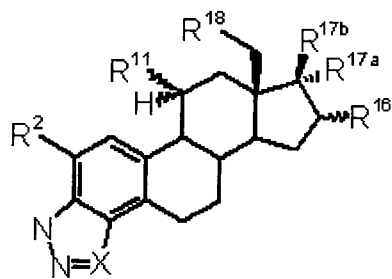
En WO 2004/005314 se describen nuevos derivados de estrieno[3,2-b]/[3,4-c]pirrol, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades mediados por un receptor de estrógeno, tales como los sofocos, la sequedad vaginal, la osteopenia, la osteoporosis, la hiperlipidemia, la pérdida de función cognitiva, las enfermedades degenerativas del cerebro, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cerebrovasculares, los cánceres y la hiperplasia sensibles a hormonas (en tejidos que incluyen las mamas, el endometrio y el cuello uterino en las mujeres y la próstata en los hombres), la endometriosis, los fibroides uterinos, la osteoartritis; y como agentes anticonceptivos, solos o en combinación con un progestógeno o un antagonista de un progestógeno. Los compuestos reivindicados son moduladores selectivos del receptor de estrógeno pero son ligandos relativamente débiles del receptor de estrógeno.

En WO 2007/089291 se describen derivados de pirazol no esteroïdales que son útiles para tratar o para prevenir una variedad de afecciones relacionadas con el funcionamiento del estrógeno, especialmente para provocar un efecto de modulación del receptor de estrógeno en un mamífero que lo necesita. Los compuestos descriptos también son agonistas relativamente débiles del receptor de estrógeno.

Para obtener una anticoncepción combinada, en el mercado actual comúnmente se usa etinilestradiol. Sin embargo, la administración de etinilestradiol está asociada con un riesgo incrementado de trombembolia venosa y presenta una variabilidad inter e intraindividual alta de la biodisponibilidad.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proveer compuestos adicionales que sean agonistas del receptor de estrógeno. Estos compuestos deberían tener una biodisponibilidad oral al menos comparable con la del etinilestradiol.

De acuerdo con la presente invención, el objeto se cumple mediante la provisión de los compuestos de fórmula general (I)



(I),

donde

X se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno y CR^a , donde R^a representa hidrógeno, un grupo C_{1-3} -alquilo, un grupo C_pF_{2p+1} , donde $p = 1-3$,

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-3} -alquilo o un grupo trifluorometilo,

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenilo, C_{2-3} -alquinilo y C_{1-3} -alcoxilo,

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenilo, C_{2-3} -alquinilo y trifluorometilo,

R^{17a} y R^{17b} representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo un grupo C_{1-3} -alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{2-3} -alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{2-3} -alquinilo opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, un grupo $-OCOR^b$, donde

R^b representa un grupo $-(CH_2)_nCOOH$, donde $n = 2$ ó 3 , o un grupo C_{1-5} -alquilo, con la condición de que si R^{17a} representa un grupo hidroxilo, R^{17b} representa un átomo de hi-

89

drógeno o un grupo C₁₋₃-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₂₋₃-alquenilo opcionalmente sustituido o un grupo -OCOR^b, donde la definición de R^b es como se mencionó con anterioridad, y viceversa, o

R^{17a} y R^{17b} representan juntos un átomo de oxígeno, y R¹⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan una biodisponibilidad oral comparable a la del etinilestradiol.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención también presentan una estrogenicidad hepática considerablemente reducida en comparación con el compuesto más usado en el mercado actual, el estradiol.

Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan una actividad de agonismo sobre el receptor de estrógeno (ER) en el útero, en los huesos, en el cerebro y en las mamas, como lo hacen el etinil estradiol y el estradiol. Por ende, son apropiados para la anticoncepción oral.

Entonces, el uso de los compuestos de la presente invención para la anticoncepción, solos o en combinación con un ingrediente activo adicional, es una realización de esta invención.

La actividad de agonismo sobre el ER en el útero permite que haya un control suficiente de las hemorragias, lo cual es deseable para un método de anticoncepción.

La actividad de agonismo sobre el ER en los huesos y en el cerebro es preferible para prevenir que las mujeres jóvenes que estén tomando una anticoncepción oral combinada sufran pérdidas de hueso y sofocos.

Adicionalmente, los compuestos de la invención son apropiados para el tratamiento y la prevención de la disminución de los niveles sistémicos de estrógeno. Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para la ERT, especialmente para el tratamiento y la prevención de trastornos vasomotores, urogenitales y cognitivos.

Para ilustrar la invención se provee una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en la fórmula (I) y opcionalmente al menos un excipiente y/o un vehículo farmacéuticamente aceptables. Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula general I y opcionalmente al menos un ingrediente activo adicional. De acuerdo con la presente invención, el ingrediente activo adicional es un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógeno), un SERD (desestabilizador selectivo del receptor de estrógeno) o un progestógeno.

91

Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica que se prepara mezclando cualquiera de los compuestos descritos con anterioridad y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para ilustrar la invención se provee un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos con anterioridad y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

A modo de ejemplo de la invención, se proveen métodos para tratar un trastorno mediado por uno o más receptores de estrógeno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz para el uso terapéutico de cualquiera de los compuestos o las composiciones farmacéuticas descritas con anterioridad.

Para ilustrar la invención se provee un método de anti-concepción, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una co-terapia con una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos que se describen en la presente con un progestógeno. Los progestógenos que son útiles para esta co-terapia son la progesterona, la trimegestona, el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de megestrol, el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona, la nestorona, el levonorgestrel, el norgestimato, el desogestrel, el etonogestrel (3-cetodesogestrel), el acetato de nomegestrol (NOMAC), el acetato de noretisterona (NETA), la drospirenona,

92

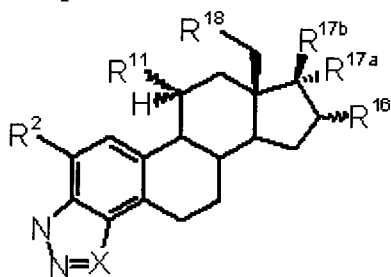
el gestodeno, el dienogest, el acetato de noretindrona, el danazol, el norgestrel y el tanaproget.

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos que se describen en la presente en la preparación de un medicamento para tratar (a) los sofocos, (b) la sequedad vaginal, (c) la osteopenia, (d) la osteoporosis, (e) la hiperlipidemia, (f) la pérdida de función cognitiva, (g) un trastorno degenerativo en el cerebro, (h) una enfermedad cardiovascular, (i) una enfermedad cerebrovascular, (j) el cáncer de mama, (k) el cáncer de endometrio, (l) el cáncer cervical, (m) el cáncer de próstata, (n) la hiperplasia prostática benigna, (o) la endometriosis, (p) los fibroides uterinos, (q) la osteoartritis, y para (r) la anti-concepción en un sujeto que lo necesita. Para estas indicaciones, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinaciones con cualquier desestabilizador selectivo del receptor de estrógeno (SERD), con cualquier modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), o con un progestógeno.

Con relación a esto, los siguientes compuestos son apropiados para combinar con los compuestos de acuerdo con la invención: fulvestrant y los compuestos reivindicados en WO98/007740, en WO03/045971 y en WO01/00652 (SERD), así como el tamoxifeno, el raloxifeno, el bazedoxifeno, el arzoxifeno, el lasofoxifeno, el clomifeno, el ormeloxifeno, el le-

vormeloxifeno, el toremifeno, el ospemifeno, TAS-108, PSK-3471, CHF-4227, GSK-2329802, LY-2066948; y los compuestos reivindicados en WO01/68634 y en WO 03/033461 (SERM), así como la progesterona, la trimegestona, el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de megestrol, el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona, la nestorona, el levonorgestrel, el norgestimato, el desogestrel, el etonogestrel (3-cetodesogestrel), el acetato de nomegestrol (NOMAC), el acetato de noretisterona (NETA), la drospirenona, el gestodeno, el dienogest, el acetato de noretindrona, el danazol, el norgestrel y el tanaproget (progestógenos).

La presente invención preferiblemente se relaciona con compuestos de fórmula (I)



(I),

donde X, R^2 , R^{11} , R^{16} , R^{17a} y R^{17b} son como se los define en la presente .

Como se mencionó con anterioridad, los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor de estrógeno alfa, por lo que son útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos asociados con el agotamiento del estrógeno, incluyendo, sin limitaciones, los sofocos, la sequedad

vaginal, la osteopenia, la osteoporosis, la hiperlipidemia, la pérdida de función cognitiva, las enfermedades degenerativas del cerebro, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades cerebrovasculares; para el tratamiento de los cánceres y la hiperplasia sensibles a las hormonas (en tejidos que incluyen las mamas, el endometrio y el cuello uterino en las mujeres y la próstata en los hombres); para el tratamiento y la prevención de la endometriosis, de los fibroides uterinos y de la osteoartritis.

Los compuestos de la presente invención son especialmente apropiados como agentes anticonceptivos, ya sea solos o en combinación con un progestógeno. Con anterioridad se mencionaron ejemplos de progestógenos útiles.

En cada caso, los sustituyentes de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I), definidos como grupos, pueden tener los significados que se indican a continuación.

Un grupo C_{1-3} y C_{1-5} -alquilo hace referencia a grupos alquilo no ramificados u opcionalmente ramificados. Los ejemplos de estos grupos incluyen los grupos metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n, iso o ter-butilo; un n-pentilo; 2,2-dimetilpropilo; 3-metilbutilo.

En el significado de R^{17a} y R^b , se prefiere el grupo metilo.

En el significado de R^{17a} , un grupo C_{1-3} -alquilo opcionalmente sustituido denota metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Un alquenilo hace referencia a grupos alquenilo no ramificados u opcionalmente ramificados. En el contexto de la invención, los ejemplos del significado de un grupo C_{2-3} -alquenilo son vinilo, propenilo y alilo. Se prefiere el grupo vinilo.

Un alquinilo hace referencia a grupos alquinilo no ramificados u opcionalmente ramificados. Un grupo C_{2-3} -alquinilo ha de ser, por ejemplo, un grupo etinilo o propinilo, pero preferiblemente es un grupo etinilo.

Para el significado de C_pF_{2p+1} es apropiado un grupo C_{1-3} -fluoroalquilo parcial o completamente fluorado, en particular el grupo trifluorometilo.

Un átomo de halógeno puede ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. En la presente se prefiere el flúor.

Para los compuestos de la presente invención, cada sustituyente R^{11} y R^{16} puede hallarse en la orientación alfa o beta.

Para la anticoncepción oral combinada, cualquiera de los compuestos que se describen en la presente ha de combinarse con un progestógeno, tal como la progesterona, la trimegestona, el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de megestrol, el acetato de ciproterona, el acetato de clorma-

dinona, la nestorona, el levonorgestrel, el norgestimato, el desogestrel, el etonogestrel (3-cetodesogestrel), el acetato de nomegestrol (NOMAC), el acetato de noretisterona (NETA), la drospirenona, el gestodeno, el dienogest, el acetato de noretindrona, el danazol, el norgestrel y el tanaproget.

Como se lo usa en la presente , el término "enfermedad o trastorno modulado o mediado por un receptor de estrógeno" hace referencia a cualquier enfermedad o trastorno que está mediado por el receptor de estrógeno alfa, a cualquier enfermedad o trastorno que está mediado por el receptor de estrógeno beta o a cualquier enfermedad o trastorno que está mediado por los receptores de estrógeno alfa y beta, por ejemplo, los sofocos, la sequedad vaginal, la osteopenia, la osteoporosis, la hiperlipidemia, la pérdida de la función cognitiva, las enfermedades degenerativas del cerebro, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cerebrovasculares, el cáncer de mama, el cáncer de endometrio, el cáncer cervical, el cáncer de próstata, la hiperplasia prostática benigna (BPH), la endometriosis, los fibroides uterinos, la osteoartritis y la anticoncepción.

Como se lo usa en la presente , el término "enfermedad degenerativa del cerebro" incluye los trastornos cognitivos, la demencia (independientemente de la causa subyacente) y la enfermedad de Alzheimer. Como se lo usa en la presente , el término "enfermedad cardiovascular" incluye los niveles ele-

vados de lípidos en la sangre, la arteriosclerosis coronaria y la enfermedad cardíaca coronaria.

Como se lo usa en la presente , el término "enfermedad cerebrovascular" incluye el flujo de sangre anormal en la región del cerebro y el daño cerebral debido a la isquemia.

El término "sujeto", como se lo usa en la presente , hace referencia a un animal, preferiblemente a un mamífero, más preferiblemente a un ser humano, que es el objeto del tratamiento, de la observación o del experimento. El término "cantidad eficaz para el uso terapéutico", como se lo usa en la presente , hace referencia a la cantidad del compuesto activo o del agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, en un animal o en un ser humano, respuesta que esta siendo buscada por un médico, por un veterinario, por un doctor en medicina o por un clínico de distinta índole, donde dicha respuesta incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o del trastorno que se desea tratar. Cuando la presente invención se relacione con una co-terapia que comprende la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) y un progestógeno, una "cantidad eficaz para el uso terapéutico" hará referencia a la cantidad de la combinación de agentes, los cuales se tomarán juntos para que sus efectos combinados provoquen la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad eficaz para el uso terapéutico de una co-terapia

que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) y un progestógeno, un SERM o un SERD sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) y la cantidad del progestógeno, del SERM o del SERD que, cuando se los tomara en combinación o de manera consecutiva, tuviera un efecto combinado que fuera eficaz desde el punto de vista terapéutico. Además, aquellos versados en la técnica han de reconocer que, en el caso de una co-terapia con una cantidad eficaz para el uso terapéutico, como en el ejemplo anterior, la cantidad individual del compuesto de fórmula I y/o la cantidad del progestógeno, del SERM o del SERD podrá ser eficaz desde el punto de vista terapéutico o no.

Como se lo usa en la presente , el término "co-terapia" hace referencia al tratamiento de un sujeto que lo necesita, mediante la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) con un progestógeno, con un SERM o con un SERD, donde el o los compuestos de fórmula (I) y el progestógeno, el SERM o el SERD se administran por cualquier medio apropiado, de manera simultánea o de manera consecutiva, por separado o en una sola formulación farmacéutica. Cuando el o los compuestos de fórmula (I) y el progestógeno, el SERM o el SERD se administren en formas de dosificación separadas, la cantidad de dosis administradas por día para cada compuesto podrán iguales o diferentes. El o los compuestos de fórmula (I) y el progestógeno, el SERM o el SERD pueden administrar-

se a través de rutas de administración iguales o diferentes. Los ejemplos de métodos de administración apropiados incluyen, sin limitaciones, las rutas oral, intravenosa (iv.), intramuscular (im.), subcutánea (sc.), transdérmica y rectal. Los compuestos también pueden ser administrados directamente en el sistema nervioso, incluyendo, sin limitaciones, las rutas de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal e intracisternal, intraespinal y/o per-espinal, con una administración por medio de agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales, con o sin dispositivos de bombeo. El o los compuestos de fórmula (I) y el progestógeno, el SERM o el SERD pueden administrarse de acuerdo con regímenes simultáneos o con alternación, al mismo tiempo o en momentos diferentes durante el transcurso de la terapia, de manera concurrente en formas divididas o combinadas.

Como se lo usa en la presente , el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que es el resultado directo o indirecto de combinaciones de los ingrediente especificados en las cantidades especificadas.

Para usar en medicina, las sales de los compuestos de esta invención hacen referencia a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser

útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables y apropiadas de los compuestos incluyen sales de adición ácida, las cuales pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención contienen una unidad ácida, sus sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinos térreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos apropiados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por consiguiente, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, ioduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato,

metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, la sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

En una realización de la presente invención, R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo C_{1-3} -alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{2-3} -alquenoilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{2-3} -alquinoilo opcionalmente sustituido, mientras que R^{17b} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, $-OCOR^b$, donde R^b Es como se definió con anterioridad.

Los sustituyentes apropiados para los grupos C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenoilo y C_{2-3} -alquinoilo son un grupo hidroxilo o un grupo flúor, donde R es un grupo C_{1-3} -alquilo.

En una realización de la presente invención, R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y flúor.

En una realización de la presente invención, R^{18} es un átomo de hidrógeno.

En una realización de la presente invención, X representa CR^a , donde R^a Es como se definió con anterioridad.

En otra realización de la presente invención, R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo metilo.

En otra realización de la presente invención, R^{17a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, trifluorometilo, vinilo y etinilo.

En otra realización de la presente invención, R^{17a} representa un grupo hidroxilo o un átomo de flúor.

En otra realización de la presente invención, R^{11} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o un grupo metoxilo.

En otra realización de la presente invención, R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo.

En otra realización de la presente invención, R^{16} representa un grupo hidroxilo, R^{17a} representa un átomo de hidrógeno y R^{17b} representa un átomo de flúor.

En otra realización de la presente invención, R^{17b} representa un grupo hidroxilo, R^{17a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo vinilo, etinilo, metilo o trifluorometilo y R^{16} representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxilo.

De acuerdo con la invención, se prefieren los compuestos que se mencionarán a continuación y sus usos:

2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -etil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -propil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -vinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -etinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona;

2-fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

2-fluoro-17 α -metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -etil-2-fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

2-fluoro-17 α -propil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

2-fluoro-17 α -vinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -etinil-2-fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

11 β -fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

11 β -fluoro-17 α -metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -etil-11 β -fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

11 β -fluoro-17 α -propil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

11 β -fluoro-17 α -vinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -etinil-11 β -fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

5'-metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

5',17-dimetil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

2-fluoro-5',17-dimetil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

2-fluoro-5'-metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -alil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -(prop-1-inil)-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -trifluorometil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

17 α -pentafluoroetil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol;

3'H-triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona;

3'H-triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.

Adicionalmente, los compuestos pueden existir como diastereoisómeros. Ha de comprenderse que todos estos isómeros y sus mezclas están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como formas polimórficas, por lo que han de quedar incluidas en la presente invención.

Adicionalmente, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o con solventes orgánicos comunes, y estos solvatos también han de quedar incluidos dentro del alcance de esta invención.

Cuando los procesos para preparar los compuestos de acuerdo con la invención den lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros podrán ser separados con procedimientos convencionales, tales como la cromatografía preparativa.

Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse los enantiómeros individuales por medio de una síntesis enantioespecífica o por resolución. Por ejemplo, los compuestos pueden resolverse en sus enantiómeros constituyentes de acuerdo con procedimientos convencionales, tales como la formación de pares de diastereómeros mediante

la formación de sales con un ácido con actividad óptica, tal como el ácido (-)-di-p-toluil-D-tartárico y/o el ácido (+)-di-p-toluil-L-tartárico, a lo que sigue una cristalización fraccionada y la regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, a lo que sigue una separación por cromatografía y la remoción del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procesos para preparar los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas participantes. Esto puede llevarse a cabo con grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en *Protective Groups in Organic Chemistry*, editado por J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser retirados en cualquier etapa posterior que resulte conveniente, usando métodos conocidos en la técnica.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen las prodrogas de los compuestos de esta invención. En general, estas prodrogas serán derivados funcionales de los compuestos que puedan ser convertidos con facilidad en el compuesto requerido in vivo. Por lo tanto, en los métodos de

tratamiento de la presente invención, el término "administración" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos que se describen con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que pueda no haber sido descrito específicamente, pero que pueda ser convertido en el compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para seleccionar y preparar derivados apropiados en forma de prodrogas se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", editado por H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La utilidad de los compuestos de la presente invención para tratar trastornos mediados por un receptor de estrógeno puede determinarse de acuerdo con los procedimientos que se describirán a continuación.

Caracterización biológica de los compuestos De acuerdo con la invención

Estudios de unión al receptor de estrógeno

Unión al receptor de estrógeno α

Este ensayo permite monitorear la unión de compuestos de prueba al receptor de estrógeno α (ER α), usando experimentos de competición con estradiol marcado con radiactividad. La proteína ER α usada en este ensayo de unión se purificó a partir de fracciones citosólicas de células Hi5 transfectadas con baculovirus recombinantes que codificaban cualquiera de los ER α humanos. Las alícuotas de las fraccio-

nes citosólicas se almacenaron a -80°C y tuvieron concentraciones de proteínas de 5-7 mg/ml (determinadas con el método BCA).

El ensayo de unión se realizó en placas de microtitulación Greiner con cavidades cónicas. Se mezclaron 5 μl del compuesto de prueba (diversas concentraciones disueltas en DMSO al 10%) con 15 μl de ^3H -estradiol 16,66 nM (2,4,6,7- ^3H (N)-estradiol, 70-115 Ci/mmol, NEN) en amortiguador de ensayo (TRIS/HCl 10 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, 10% de glicerol).

Se agregaron 30 μl de citosol, lo que resultó en un volumen final de 50 μl por cavidad. La concentración final de proteínas fue de 50-200 μg por cavidad, la concentración final de estradiol frío o del compuesto de prueba varió entre 0,3 nM y 1 μM . Todas las muestras fueron evaluadas por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de estradiol frío 10 μM ; la unión total se midió en ausencia de estradiol frío o del compuesto de prueba. La incubación del ER α con las distintas concentraciones de estradiol o del compuesto de prueba, en presencia de estradiol marcado con radiactividad, se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se transfirieron 45 μl de la mezcla de incubación a placas de filtración de microtitulación cargadas con antelación con 50 μl de suspensión de carbón (2% de carbón, 0,2% de dextrano T70 en TRIS/HCl 10 mM, pH 7,4, EDTA 1,5 mM, 15% de glicerol) por cavidad (placas EVENT con poros

de 0,2 μm , filtros con poca afinidad por las proteínas de Eppendorf), para realizar la unión con la radiactividad aún no unida a los receptores. Las mezclas se filtraron en placas Picoplates usando una bomba de vacío para separar el estradiol radiactivo unido a las proteínas del estradiol radiactivo no unido a las proteínas. La radiactividad unida a las proteínas se midió agregando 200 μl de Microszint-40 (Canberra Packard) a cada cavidad, usando un contador de centelleo TopCount. Se generaron curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de IC_{50} para el estradiol y para los compuestos de prueba. Además, se determinaron los valores de KF dividiendo la IC_{50} del compuesto de prueba por la IC_{50} de la referencia (es decir, el estradiol). Por definición, la KF del estradiol es 1.

Ensayo de transactivación en células U2OS

Para analizar las propiedades de transactivación de los compuestos de prueba sobre el $\text{ER}\alpha$ se usaron células U2OS (una línea de células de osteosarcoma humano) transfectadas de manera transitoria con $\text{ER}\alpha$ y con un plásmido indicador de luciferasa capaz de responder ante el estrógeno, es decir $\text{p(ERE)}_2\text{-luc}^+$, descrito con anterioridad por Wessler et al., *J Steroid Biochem Mol Biol.* (2006), 98(1):25-35. Las células fueron hambreadas en suero durante al menos 24 horas y fueron sembradas en placas de 96 cavidades, en una densidad 10000 células por cavidad, en DMEM libre de rojo fenol que

contenía 5% de suero separado con carbón, glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. 6 horas después de la siembra, las células fueron transfectadas de manera transitoria durante la noche con el plásmido indicador de luciferasa y con el receptor de estrógeno humano apropiado, usando FuGENE 6 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Al día siguiente, se retiró el medio y se agregaron 180 µl de DMEM que contenía 5% de suero separado con carbón a las células.

Se prepararon diluciones en serie de los compuestos de prueba y estradiol en DMSO al 1%. Las diluciones variaron entre 10^{-7} y 10^{-12} M. Se agregaron 20 µl de estas diluciones a las células durante 24 horas, lo que resultó en concentraciones finales de estradiol o del compuesto de prueba de entre 10^{-8} y 10^{-13} M, respectivamente. Después de estimular las células con el vehículo o con los compuestos de prueba, se aspiró el medio y se lisaron las células con 30 µl del reactivo de lisis 1x (Promega E1531) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregaron 30 µl del sustrato para luciferasa A (PharMingen 556867) y 30 µl del sustrato para luciferasa B (PharMOngen 556869). Las placas se midieron en un luminómetro (DYNATECH). Se generaron curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de ED_{50} usando Sigma Plot.

Ensayo de transactivación en células MCF-7 transfectadas de manera estable (ensayo MVLN)

Para analizar la activación del ER α por diversos compuestos de prueba en un segundo sistema de células, se usaron células MCF-7 que expresaban de manera endógena ER α y que habían sido transfectadas de manera estable con el plásmido indicador de luciferasa con vitelogenina-tk capaz de responder al estrógeno. Las células fueron hambreadas durante al menos 3 días en DMEM libre de rojo fenol que contenía 5% de suero separado con carbón, glutamina 4 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomicina. Se sembraron 6000 células en 25 μ l de medio por cavidad en una placa de 384 cavidades y se las estimuló durante 24 horas con vehículo, con estradiol o con los compuestos de prueba (con un rango de concentración de entre 10^{-6} y 10^{-13} M). La actividad de la luciferasa se midió después de agregar 25 μ l de steady-Glo en un dispositivo TopCount. Se generaron curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de EC₅₀ usando Sigma plot.

Inducción de la fosfatasa alcalina en células endometriales de Ishikawa humanas

La fosfatasa alcalina es un gen que es un blanco del estrógeno en el epitelio uterino normal y en las células cancerosas derivadas del endometrio, tales como las células de Ishikawa. La inducción de la actividad de la fosfatasa

alcalina por el estradiol o por los compuestos de prueba puede usarse para determinar la potencia in vitro de los compuestos de prueba sobre el ER α expresado de manera endógena en estas células. Las células de Ishikawa (de la colección europea de cultivos celulares) se mantuvieron en MEM libre de rojo fenol con 5% de FCS, glutamina 4 mM, 1% de aminoácidos no esenciales y 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomycin. Antes de la evaluación, las células fueron hambreadas durante 72 horas en MEM libre de rojo fenol que contenía 5% de FCS separado con carbón. Se agregó el vehículo o los compuestos de prueba al medio de cultivo en concentraciones variables que abarcaron un rango de entre 10^{-7} y 10^{-13} M. Las células se incubaron durante 72 horas. Al tercer día, se retiraron los medios, se lavaron las células dos veces con 50 μ l de PBS y luego se las congeló a -80°C durante 20 minutos. Después de descongelar a temperatura ambiente durante 10 minutos, las células se incubaron con 100 μ l de reactivo 1-Step PNPP (Pierce) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se midió la OD a 405 nm usando un dispositivo Polarstar Optima. Se generaron curvas de respuesta a la dosis y se calcularon los valores de EC₅₀ usando Sigma plot.

Estimulación del crecimiento del útero in vivo

Una acción clásica mediada por ER α in vivo es la estimulación del crecimiento del útero en animales castrados.

Para evaluar la potencia in vivo de los compuestos de prueba sobre el $ER\alpha$, se sometieron ratas Wistar hembra adultas a una ovariectomía. 14 días después de la ovariectomía, los animales fueron tratados diariamente por vía subcutánea con el vehículo (bencilbenzoato/ricinusoil 1+4) o con distintas dosis de los compuestos de prueba durante 14 días. Los animales se sacrificaron el día 15 y se determinaron los pesos de los úteros. Se generaron curvas de respuesta a la dosis en Sigma plot para determinar la actividad in vivo de los compuestos de prueba sobre $ER\alpha$, en comparación con el estradiol como referencia.

Estabilidad en hepatocitos

Se investigó la estabilidad metabólica de los compuestos de prueba con relación a los metabolismos de la fase 1 y de la fase 2 mediante la incubación de los compuestos con hepatocitos. Estas investigaciones se realizaron para caracterizar los compuestos en el caso en que se esperara un metabolismo de fase 2. Los distintos compuestos de prueba fueron incubados durante un período de tiempo suficiente con una suspensión de hepatocitos humanos criopreservados con una actividad metabólica comparable (célula de hepatocitos en la suspensión homogénea). Una vez realizado un procesamiento analítico, se relacionaron las concentraciones de los compuestos de prueba después de períodos de incubación diferentes con la concentración inicial del compuesto de prueba

respectivo (punto de tiempo correspondiente a la hora cero). El área resultante debajo de la curva de concentración-tiempo correspondiente al compuesto de prueba investigado en el ensayo se usó para obtener el valor de F_{max} respectivo. Este dato permite obtener la biodisponibilidad teórica máxima del compuesto de prueba investigado.

Resultados

Se evaluó la unión al $ER\alpha$, la capacidad de transactivar $ER\alpha$, la actividad en el ensayo MVLN, la inducción de la fosfatasa alcalina en células de Ishikawa y la actividad in vivo con relación a la estimulación del crecimiento del útero por los compuestos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos descriptos.

Como puede observarse en la tabla 1, donde se ilustra a modo de ejemplo (pero no de limitación) el compuesto 1, los compuestos de la presente invención son agonistas potentes del $ER\alpha$ in vitro con relación a la unión y a la transactivación, y lo son in vivo con relación a la inducción del crecimiento del útero, y presentan una biodisponibilidad oral significativamente mayor que la del estradiol.

Tabla 1

Lectura experimental	Ejemplo 1	Estradiol
Unión al $ER\alpha$ [KF]	1,6	1
EC_{50} de la tansactivación del $ER\alpha$, células U2OS [pM]	82	15

EC ₅₀ de la transactivación del ER α , ensayo MVLN [pM]	1420	216
EC ₅₀ de la inducción de la fosfatasa alcalina, células de Ishikawa [pM]	759	72,6
ED ₅₀ del crecimiento del útero [μ g/kg de peso corporal]	8,25	1,03
Fmax (calculado a partir de la estabilidad de los hepatocitos)	34 %	17%

Como puede observarse en la tabla 2, los compuestos son agonistas potentes de ER α in vitro con relación a la transactivación.

Tabla 2

Ejemplo	Transactivación en MVLN (EC ₅₀ en nM)
1	1,41
2	12,60
3	3,53
4	1,01
5	3,72
6	130,00
7	82,60
8	16,50
9	77,30
10	270,00

11	308,00
12	n.d.

En las figuras 1, 2, y 3 se ilustran datos relacionados con la actividad en el útero y en el hígado del ejemplo 1 y del ejemplo 4, en comparación con el etinilestradiol. Se ilustran curvas de respuesta a la dosis donde se representa el incremento en el peso relativo del útero (círculos negros) y la inducción del gen hepático CaBP (círculos blancos) para el etinilestradiol (fig. 1), para el ejemplo 1 (fig. 2) y para el ejemplo 4 (fig. 3). Si bien el etinilestradiol resulta en una inducción significativa de CaBP, los compuestos de los ejemplos 1 y 4 no estimulan este gen hepático pero presentan una actividad uterotrófica completa. A partir de esto, puede inferirse que los compuestos de los ejemplos 1 y 4 presentan una menor estrogenicidad hepática si se los compara con el etinilestradiol.

Dosificaciones

Por ende, en la presente invención se provee un método para tratar trastornos mediados por un receptor de estrógeno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar cualquiera de los compuestos definidos en la presente en una cantidad eficaz para tratar dicho trastorno. El compuesto puede administrársele a un paciente a través de cualquier ruta de administración convencional, incluyendo, sin limitaciones, las rutas intravenosa, oral, subcutánea, intramuscu-

lar, intradérmica y parenteral. La cantidad del compuesto que es eficaz para la anticoncepción o para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de estrógeno es de entre 0,5 μg por kg y 1 mg por kg de peso corporal del sujeto por día, dependiendo de la ruta de administración, de la indicación y de la potencia del compuesto respectivo.

En la presente invención también se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, estas composiciones se hallan en formas de dosificación individuales, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, atomizadores en aerosol o líquidos medidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para la administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma apropiada para una administración una vez a la semana o una vez al mes. Por ejemplo, puede adaptarse una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, para proveer una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, con ingredientes convencionales para la preparación de

tabletas, tales como el almidón de maíz, la lactosa, la sacarosa, el sorbitol, el talco, el ácido esteárico, el estearato de magnesio, el fosfato de dicalcio o las gomas, y con otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se desea señalar que el ingrediente activo está dispersado de manera pareja en la composición, de modo que la composición puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Después, esta composición de preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación individuales del tipo descrito con anterioridad, las cuales contienen entre 0,025 y aproximadamente 100 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o las píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proveer una dosis que tenga la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o la píldora pueden comprender una dosis interna y un componente de dosificación externo, donde este último toma la forma de un recubrimiento de la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que tiene por objeto resistir la desintegración en el estómago y permite que el

componente interno alcance el duodeno intacto o presente una liberación demorada. Puede usarse una variedad de materiales para estas capas o recubrimientos entéricos, materiales que incluyen una cantidad de ácidos poliméricos, con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas donde pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabores apropiados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión apropiados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina.

El método para tratar un trastorno mediado por un receptor de estrógeno descrito en la presente invención también puede llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos definidos en la presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener aproximadamente entre 5 mg y 1000 mg, preferiblemente aproximadamente entre 10

y 500 mg del compuesto, y puede dársele cualquier forma apropiada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen los excipientes farmacéuticos inertes y necesarios, incluyendo, sin limitaciones, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones apropiadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación inmediata, de liberación demorada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dos, tres o cuatro dosis divididas por día. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía intranasal, mediante el uso tópico de vehículos intranasales apropiados; o por vía transdérmica, usando parches cutáneos bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Obviamente, para la administración con un sistema de administración transdérmica, la dosis administrada preferiblemente será continua en vez de intermitente durante el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de una tableta o de una cápsula, el componente de la droga activa puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable y no tóxico, tal como el etanol, el glicerol, el agua, y semejantes. Más aun, cuando se lo desee o cuando sea necesario, en la mezcla también podrán incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes apropiados. Los aglutinantes incluyen, sin limitaciones, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta lactosa, edulcorantes del maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y semejantes. Los desintegrantes incluyen, sin limitaciones, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana, y semejantes.

Las formas líquidas pueden incluir agentes de suspensión o dispersantes saborizados apropiadamente, tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metil-celulosa, y semejantes. Para la administración parenteral son deseables las suspensiones y las soluciones estériles. Cuando se desee una administración intravenosa se emplearán preparaciones isotónicas que generalmente contendrán preservantes apropiados.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales, a modo de vehículos individuales a los que se unirán las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden unirse con polímeros solubles, los cuales sirven como vehículos para la droga que pueden ser dirigidos. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafehol o poli-óxido de etileno-polilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden unirse a una clase de polímeros biodegradables útiles para obtener la liberación controlada de la droga, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Siempre que se desee la anticoncepción o el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de estrógeno, será

posible administrar los compuestos de esta invención en cualquiera de las composiciones precedentes y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica. La dosificación diaria de los productos podrá variar en un rango amplio, entre 25 µg y 100 mg por ser humano adulto por día. Para la administración oral, las composiciones preferiblemente se proveerán en forma de tabletas que contengan 0,025, 0,1, 0,5, 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 miligramos de ingrediente activo, para el ajuste de la dosis en función de los síntomas observados en las mujeres que necesiten la anticoncepción o en el paciente que se desee tratar. Las dosis óptimas que han de ser administradas podrán ser determinadas fácilmente por aquellos versados en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, con el modo de administración y con la fuerza de la preparación, y dependerán del progreso de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se desee tratar, incluyendo su edad, su peso, su dieta y el momento en que se realice la administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Los siguientes ejemplos se proveen para contribuir a la comprensión de la invención y no tienen por objeto limitar de modo alguno la invención que se detalla en las reivindicaciones subsiguientes.

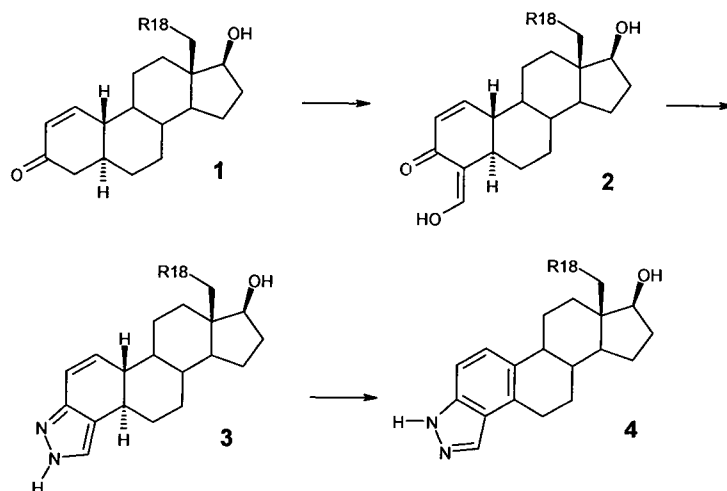
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas generales usando materiales apropiados, y se los describe con mayor detalle en los ejemplos específicos subsiguientes. Sin embargo, no ha de interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos sean el único género abarcado por la invención. Aquellos versados en la técnica han de comprender fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos. Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos finales de la presente invención se sintetizan como se detalla en los esquemas 1 a 8.

PROCESOS GENERALES Y DETALLES EXPERIMENTALES

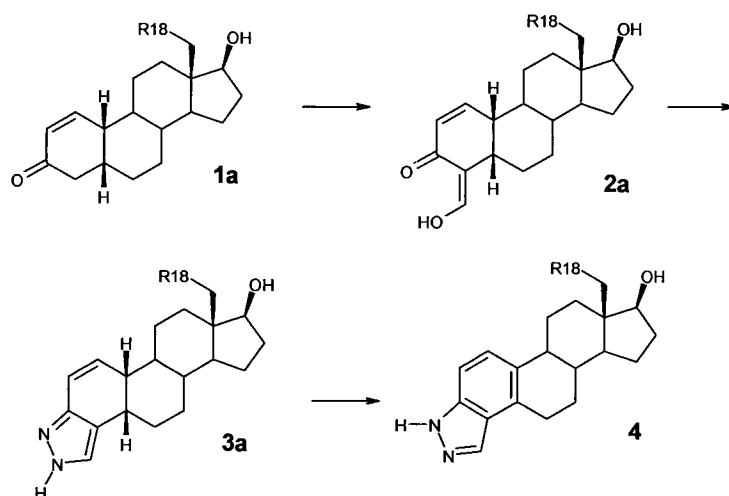
Los nuevos compuestos de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el proceso que se detalla en el esquema 1. Los esteroides hidroximetilados de fórmula 2 se obtienen a partir de la síntesis con hidroximetilación de las 17 β -hidroxi-5 α -estr-1-en-3-onas 1 [US 19591229], con formiato de etilo bajo condiciones básicas [NL 6405235]. La reacción de estos compuestos con la hidrazina resulta en los pirazoles fusionados 3. La aromatización de estos pirazolo-esteroides no aromáticos bajo distintas condiciones con diversos agentes oxidantes, por ejemplo, con hidróxido de paladio (II) (Pa-

tente de los EEUU N° 6399766), resulta en los pirazolo-esteroides aromáticos de fórmula **4**. Los compuestos con sustituyentes en la posición 18 se sintetizan de manera análoga.



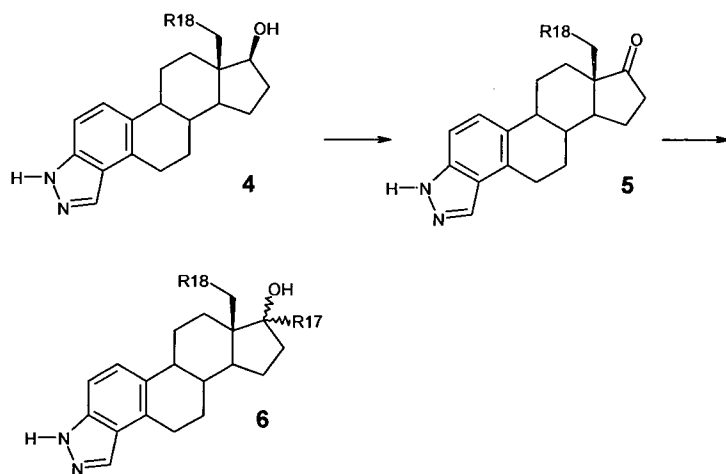
Esquema 1

Como alternativa, los derivados 5β correspondientes también son apropiados como material de partida en la ruta de síntesis que se ilustra en el esquema 2. A partir de la síntesis de la 17β -hidroxi- 5β -estr-1-en-3-ona **1a**, que ha sido bien descrita (US 3007947), y después de la síntesis que se describió en el esquema 1 anterior, la hidroximetilación en la posición 4, la formación de pirazol con hidrazina y finalmente una aromatización permiten obtener los pirazolo-esteroides de fórmula **4**.



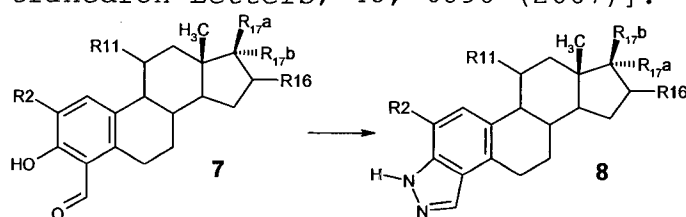
Esquema 2

Las sustituciones en la posición 17 se efectúan de acuerdo con el esquema 3. La secuencia incluye la oxidación del compuesto **4** con distintos agentes o reacciones de oxidación conocidos por aquellos versados en la técnica, tales como la oxidación de Oppenauer, el periodinano de Dess-Martin (Dess, Martin. *J. Org. Chem.* 48, 4155 (1983)) o el perrutenato de tetrapropilamonio/n-óxido de N-metil-morfolina (Ley et al, *Tetrahedron Lett.* 30, 3204 (1989)), y resulta en la 17-cetona correspondiente **5**. La reacción de estas cetonas **5** con distintos nucleófilos, tales como reactivos de organomagnesio u organolitio, resulta en los pirazoloesteroides 17-sustituidos de fórmula **6**.



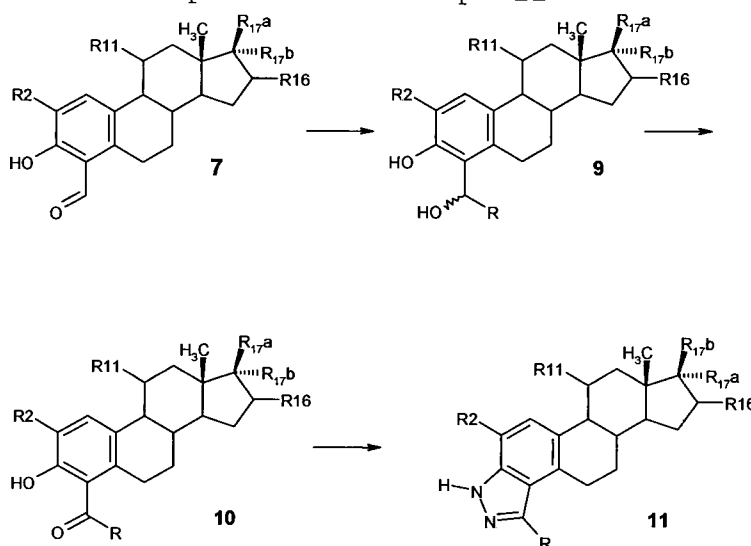
Esquema 3

Como alternativa, la síntesis comienza con precursores aromáticos, los cuales pueden prepararse con métodos conocidos por aquellos versados en la técnica (a modo de referencia general, véase Fieser y Fieser: *Steroids*; Reinhold Publishing Cor. 1959), como se detalla en el esquema 4, para obtener los pirazolo-esteroides **8**. Los 4-formilestradioles **7**, que pueden prepararse de manera análoga de acuerdo con la literatura [Liu, Yong; Kim, Byoungmoo; Taylor, Scott D., *Journal of Organic Chemistry* (2007), 72(23), 8824-8830], pueden reaccionar con hidrazina bajo condiciones ácidas o directamente con clorhidrato de hidrazina, de una manera análoga a lo descrito en la literatura [Lokhande et al. *Tetrahedron Letters*; 48; 6890 (2007)].



Esquema 4

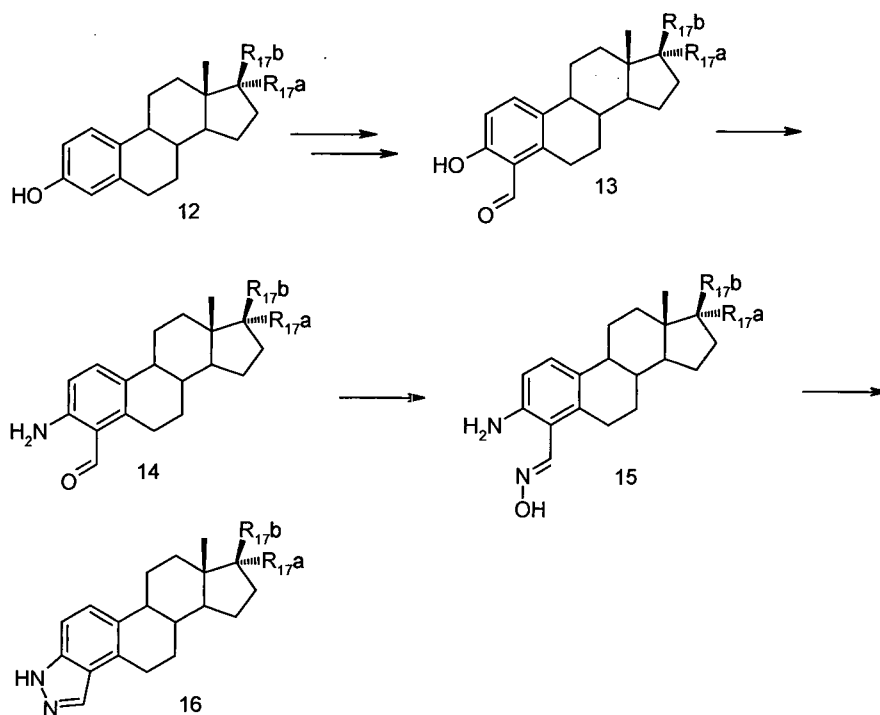
Los sustituyentes en la posición 5' pueden introducirse con la secuencia que se ilustra en el esquema 5. Los aldehídos de tipo **7** pueden hacerse reaccionar con nucleófilos como los reactivos de Grignard o los compuestos de organolitium para obtener los alcoholes de tipo **9**. Estos alcoholes pueden oxidarse con distintos agentes oxidantes (tales como trióxido de cromo, perrutenato de tetrapropilamonio/n-óxido de N-metil-morfolina) conocidos por aquellos versados en la técnica para obtener las cetonas de tipo **10**. Éstas pueden hacerse reaccionar con clorhidrato de hidrazina, de una manera análoga al procedimiento descrito en el esquema 4, para obtener los pirazoles de tipo **11**.



Esquema 5

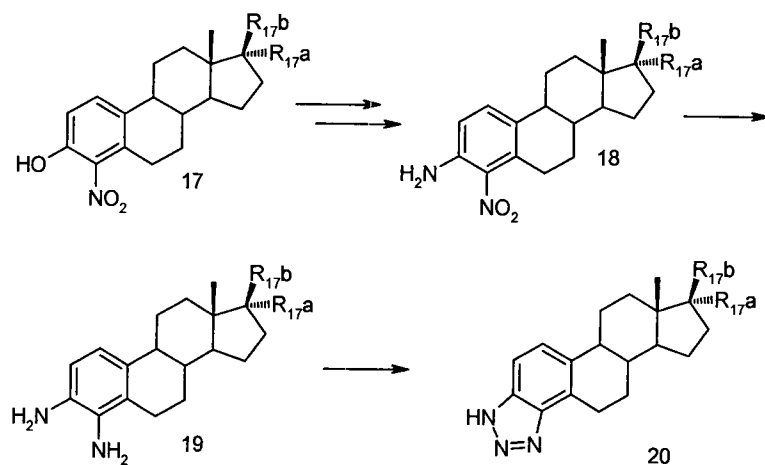
En el esquema 6 se ilustra un abordaje adicional. Los derivados de 4-formilo de tipo **13** pueden prepararse a partir

de los derivados de estradiol **12** (J. Org. Chem. 72 (2007), 8824-30). La introducción de una función 3-amino puede efectuarse preparando éteres de 2-metil-amida propiónica y luego tratando el intermediario en un solvente polar (véase J. Chem. Soc. 1990, 767-71; Org. Lett. 7, (2005), 3629-31). La separación de la anilida de ácido propiónico resulta en la anilina libre **14**. Una alternativa adicional para esta transformación es la conversión del fenol en un grupo saliente (por ejemplo, triflato) y la posterior reacción catalizada con paladio con compuestos que contienen nitrógeno, tales como la bencilamina o el hexametildisilazano de sodio (véanse Tetrahedron Lett. 44, (2003) 3071-73; Tetrahedron Lett. 46, (2005), 7111-15; J. Med. Chem. 49, (2006), 3832-49, Tetrahedron Lett. 43, (2002), 7617-20). Las siguientes transformaciones pueden llevarse a cabo de una manera análoga a los métodos que se describen en la literatura (Org. Lett. 10, (2008), 1021-23). Los derivados de hidroxilimina **15** pueden obtenerse después de un tratamiento con hidroxilamina. La deshidratación subsiguiente permite obtener los pirazoles deseados **16**.



Esquema 6

Los triazoles pueden prepararse como se detalla en el esquema 7. Un derivado de 4-nitro-estratrieno de tipo **17** (Horwitz et al., J. Med. Chem. 29, 692 (1986) puede transformarse en un derivado de 3-amino **18** de una manera análoga al proceso descrito con anterioridad para el esquema 6. El derivado de amino-nitro **18** puede reducirse para obtener el derivado de diamino correspondiente **19** de acuerdo con métodos de reducción bien conocidos.



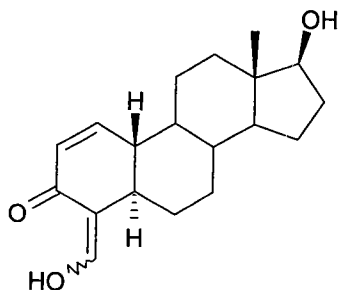
Esquema 7

Los triazoles **20** pueden prepararse por nitrosación, por ejemplo, con nitrito de potasio y ácido sulfúrico (Chemische Berichte; 9; 222 (1876)).

Ejemplo 1

1) 2'-H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

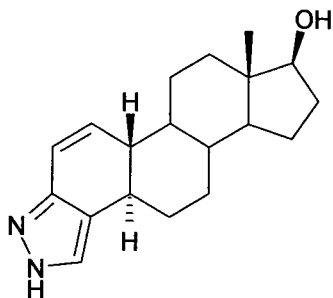
a) 17 β -Hidroxí-4(Z)-hidroximetilén-5 α -estr-1-en-3-ona



Una solución de 500 mg de 17 β -hidroxí-5 α -estr-1-en-3-ona en 10 ml de piridina y 15 ml de formiato de etilo se enfrió a -10°C. Se agregó una solución de metanolato de sodio (15 ml, 1M) en porciones. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de la reacción se vertió en hielo-agua y se neutralizó con ácido clorhídrico, se extrajo

con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 540 mg de aceite amarillo. Este material se usó en el siguiente paso sin purificación ni caracterización adicionales.

b) 2'H-Pirazolo [5',4':3,4]-5 α -estr-1-en-17 β -ol

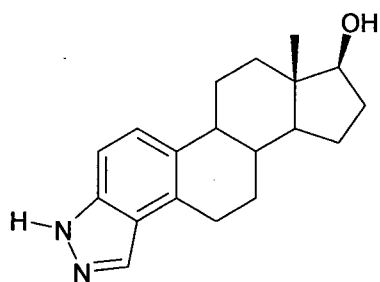


A una solución de 520 mg de 17 β -hidroxi-4(Z)-hidroximetilen-5 α -estr-1-en-3-ona cruda en 6 ml de etanol se agregó una solución de hidrazina en THF (1,9 ml, 1 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por tres horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice con hexano y acetato de etilo como eluyentes para dar 84 mg de, 2'H-Pirazolo [5',4':3,4]-5 α -estr-1-en-17 β -ol.

MS (CI⁺): m/z = 299 (M+1);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,24 (s, 1H); 6,57 (d, 1H); 6,20 (d, 1H); 3,71 (t, 1H); 2,45 (m, 1H); 1,05 - 2,50 (m, 16H); 0,76 (s, 3H)

c) 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol



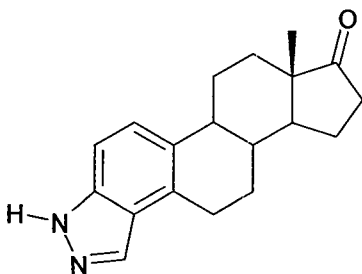
A una solución de 1 g de 2'H-Pirazolo[5',4':3,4]-5α-estr-1-en-17β-ol en 10 ml de metanol se agregó 1,2 g de hidróxido de paladio sobre carbón (10 %). La mezcla se calentó en un tubo sellado por 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró sobre celite y se concentró al vacío. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice 60 con hexano/ acetato de etilo como eluyente para dar 64 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol como un sólido blanco.

MS (CI⁺): $m/z = 297$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,03$ (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 3,76 (t, 1H); 3,15 (m, 2H); 2,39 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 1,72 (m, 1H); 1,20 - 1,60 (m, 7H); 0,81 (s, 3H)

Ejemplo 2

2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona



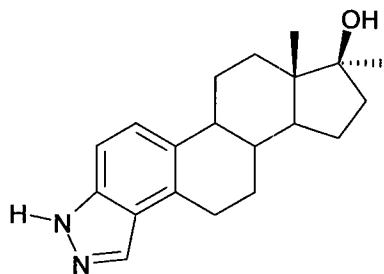
A una suspensión de 521 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (ejemplo 1) en 19 ml de diclorometano y 0,7 ml de piridina se agregó 746 mg de Periodinano de Dess-Martin. La mezcla de la reacción se agitó por 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con diclorometano y hexano para dar 325 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona como un sólido blanco.

MS (CI⁺): m/z = 295 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 3,22 (m, 2H); 2,50 (m, 3H); 1,92 - 2,23 (m, 4H); 1.45 - 1,80 (m, 5H); 0,94 (s, 3H); 0,88 (t, 1H)

Ejemplo 3

17 α -Metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol



A una suspensión de 80 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 10 ml de tetrahidrofurano se agregó 2,7 ml de bromuro de metilmagne-

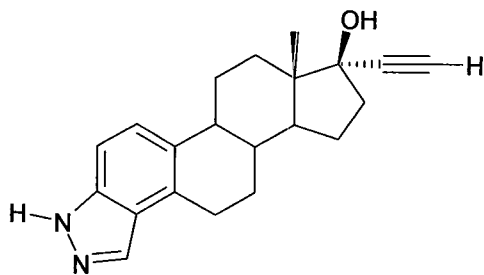
sio en tetrahidrofurano (3M). La mezcla de la reacción se agitó por 20 horas. Luego se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice 60 con hexano/acetato de etilo para dar 53 mg 17 α -Metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol como un sólido blanco.

MS (CI⁺): m/z = 311 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 3,16 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,05 (m, 1H); 2,01 (m, 2H); 1,20 - 1,80 (m, 8H); 1,30 (s, 3H); 0,92 (s, 3H)

Ejemplo 4

17 α -Etil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol



A una suspensión de 1,77 g de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 265 ml de tetrahidrofurano se agregó 240 ml de bromuro de etinilmagnesio en tetrahidrofurano (6,8 M). La mezcla de la reacción se agitó por 20 horas. Luego se agregó 30 ml de agua y 15 ml de solución satu-

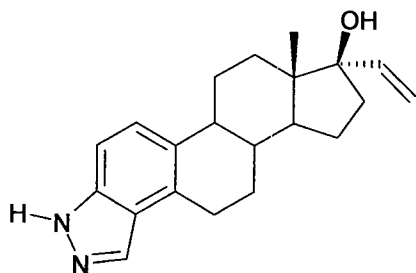
rada de cloruro de amonio y la mezcla se llevó a un pH de 7 con 1 N ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se trituroó con diclorometano para dar 997 mg 17 α -Etilnil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol como un sólido blanco luego de la filtración. A partir del licor madre se pudieron aislar otros 360 mg luego de la concentración y segunda trituración con diclorometano y subsiguiente filtración.

MS (EI+): m/z = 320 M⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,0 (bs, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 3,16 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 2,40 (m, 3H); 2,05 (m, 3H); 1,8 (m, 3H); 1,40 - 1,70 (m, 5H); 0,92 (s, 3H)

Ejemplo 5

17 α -Vinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol



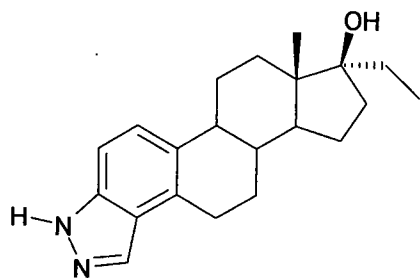
Una suspensión de 76 mg de tricloruro de cerio anhidro y 1,4 ml de tetrahidrofurano se mantuvo a reflujo por dos horas. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agregó 0,2 ml de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano (1M) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó por una hora. Luego la mezcla resultante se agregó a una suspensión de 20 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 0,2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de la reacción se agitó por 20 horas. Luego se agregó 5 ml de solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice 60 con hexano/acetato de etilo para dar 18 mg de 17 α -Vinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol como un sólido blanco.

MS (ES⁺): m/z = 322 (M)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,02 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 6,15 (d, 1H); 5,20 (2 x d, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,25 - 1,70 (m, 7H); 0,98 (s, 3H)

Ejemplo 6

17 α -Etil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

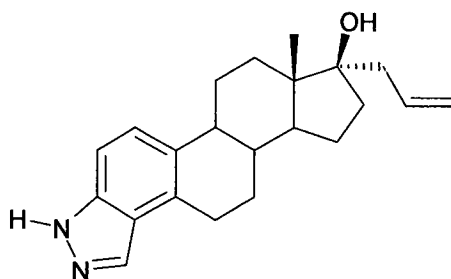


A una solución de 0,72 ml de solución de etillitio (1,7 M) en 5 ml de tetrahidrofurano se agregó una suspensión de 100 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 5 ml de tetrahidrofurano bajo una temperatura de -60 °C.. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por otras 20 horas. Luego se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se cromatografió by HPLC para dar 17 mg de 17α-Etil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol como un sólido blanco.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,03 (s, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 3,15 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,05 (m, 1H); 1,85 (m, 2H); 1,30 - 1,75 (m, 9H); 1,30 (s, 3H); 1,02 (t, 3H); 0,94 (s, 3H)

Ejemplo 7

17α-Alil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol



A una suspensión de 160 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 20 ml de diclorometano se agregó 1,12 ml de bromuro de alilmagnesio en tetrahidrofurano (1,7 M) a una temperatura de 0°C. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 20 horas. Luego se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice 60 con hexano/acetato de etilo para dar 53 mg 17α-Alil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol como un sólido blanco.

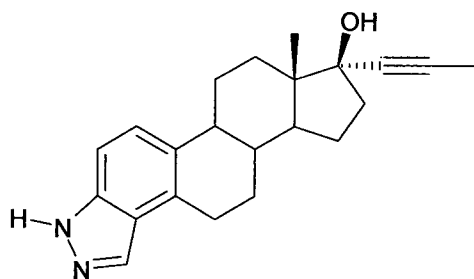
MS (Es+): $m/z = 336$ (M)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,02$ (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 6,0 (d, 1H); 5,2 (m, 2H); 3,16 (m, 2H); 2,40 (m, 4H); 1,20 - 2,10 (m, 11H); 0,80 (s, 3H)

Ejemplo 8

17α-(Prop-1-inil)-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

149



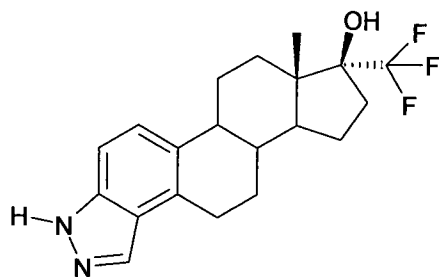
A una suspensión de 100 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-onas en 14 ml de tetrahidrofurano se agregó 13,6 ml de bromuro de prop-1-inilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5M) a una temperatura de 0°C. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por otras 20 horas. Luego se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice 60 con hexano/acetato de etilo para dar 53 mg 17α-(Prop-1-enil)-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol como un sólido blanco.

MS (ES⁺): m/z = 335 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,02 (s, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 3,16 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,30 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,75 (m, 4H); 1,50 (m, 5H); 0,90 (s, 3H)

Ejemplo 9

17α-Trifluorometil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol



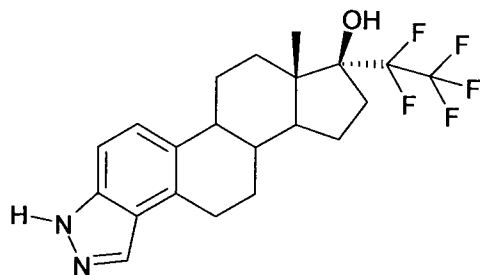
Una solución de 198 mg de 2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona, 960 mg Trifluormetiltrimetilsilano y 1 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1M en THF) en 5,2 ml de tetrahidrofurano se agitó a reflujo por 48 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía [HPLC: sistema de purificación Waters Auto; columna XBrigde C18 5µm 100x30 mm; solvente acetonitrilo / agua + 0,1 % de ácido fórmico; flujo 50 mL/min.].

MS (EI⁺): m/z = 364 M⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 3,19 (dd, 1H); 3,11 (dd, 1H); 2,5 - 2,3 (m, 3H); 2,04 (dd, 1H); 1,94 - 1,73 (m, 5H); 1,71 - 1,44 (m, 5H); 1,0 (s, 3H);

Ejemplo 10

17α-Pentafluoroetil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol



Una solución en 5 mL de THF de 500 mg de 2'-H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 8,35 g de yoduro de pentafluoroetilo a -70°C se trató cuidadosamente con 22 mL de Complejo metillitio bromuro de litio (solución 1,5 M en éter dietílico). La temperatura se mantuvo debajo de -50°C . Luego de agitar adicionalmente por 1 hora, la mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash [gel de sílice, eluyente: gradiente de Hexano / Acetato de etilo].

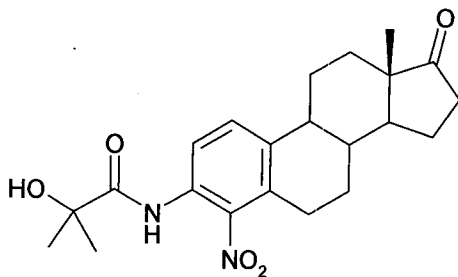
MS (esi+): $m/z = 415$ ($M^{+}+1$);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,03$ (s, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 3,25 - 3,02 (m, 2H); 2,75 - 2,37 (m, 3H); 2,1 - 1,93 (m, 3H); 1,92 - 1,76 (m, 3H); 1,73 - 1,41 (m, 4H); 1,01 (s, 3H);

Ejemplo 11

3'-H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

a) 2-Hidroxi-2-metil-N-[4-nitro-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il]propanamida



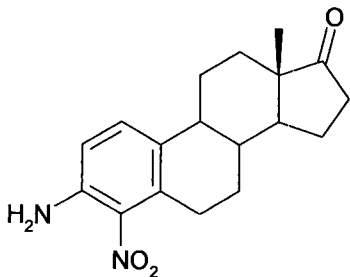
Se agregó lentamente 1,6 g de Hidruro de sodio (60% en aceite de parafina) en porciones a una mezcla de 8,0 g de 4-Nitro-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (véase por ejemplo: Stubenauch, G.; Knuppen, R. en *Steroids* 1976, vol. 28, p,733-741) y 69 ml de Dioxano a temperatura ambiente. Luego de agitar por 1 h se agregó 12,6 g de 2-Bromo-2-metil-propionamida y 24,8 g de Cs_2CO_3 . Luego de agitar por 24h a 100°C se agregó 5 ml de Dimetilformamida y 3 g de hidróxido de sodio en polvo y la agitación se continuó por 24h a 75°C . Luego de enfriar la mezcla de la reacción se vertió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en 232 ml de dimetilformamida. Luego de agregar 3,5 g de hidróxido de sodio en polvo la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. Luego de enfriar la mezcla de la reacción se vertió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar 11,4 g de 2-Hidroxi-2-metil-N-[4-nitro-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il]propanamida cruda.

MS (Es+): $m/z = 401$ (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,57$ (s (br), 1H); 7,63 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 5,90 (s (br), 1H); 2,80-2,90 (m, 1H); 2,64-2,72 (m, 1H); 2,39-2,49 (m, 2H); 2,26-2,35 (m, 1H); 1,92-2,12 (m, 3H); 1,75-1,81 (m, 1H); 1,33-1,64 (m, 6H); 1,31 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 0,84 (s, 3H)

b) **3-Amino-4-nitro-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona**



Se mantuvo a reflujo 11,4 g de 2-Hidroxi-2-metil-N-[4-nitro-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il]propanamida cruda en una mezcla de 40 ml de ácido clorhídrico concentrado y 40 ml de dioxano por 2 horas. Bajo enfriamiento con hielo la mezcla de la reacción luego se basificó agregando una solución al 32% de hidróxido de sodio. Luego de agitar por 30 minutos se agregó agua, seguida por la extracción tres veces con acetato de etilo. Luego del secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y la filtración el material fil-

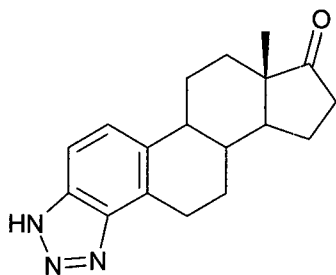
125

trado se evaporó para dar 7,9 g 3-Amino-4-nitro-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

MS (ES+): $m/z = 315$ (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,19$ (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 5,71 (s (br), 2H); 2,70-2,87 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 0,80 (s, 3H)

c) 3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona



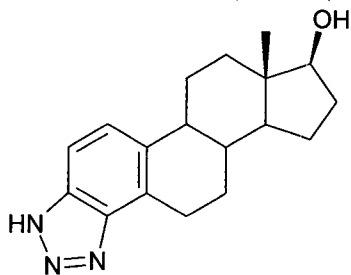
A una mezcla de 1g 3-Amino-4-nitro-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 21 ml de ácido acético se agregó 0,13 g de paladio sobre carbón (10%). La mezcla se hidrogenó a una presión normal por 6 horas. Luego de eliminar el catalizador por filtración y lavado de la torta de filtrado con 18 ml de ácido acético se agregó una solución de 0,242 g de nitrito de sodio en 5 ml de agua al material filtrado. Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla de la reacción se concentró a aproximadamente 20 ml mediante evaporación y se vertió sobre agua. Luego de 30 minutos de agitación el precipitado se aisló mediante filtración para dar 0,84 g de 3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona luego del secado.

MS (ES+): $m/z = 296$ (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 353 Kelvin): $\delta = 15,29$ (s (br)); 7,62 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 2,89-3,32 (m, 3H); 1,96-2,18 (m, 3H); 1,77-1,87 (m, 1H); 1,44-1,74 (m, 6H); 0,87 (s, 3H)

Ejemplo 12

3'-H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol



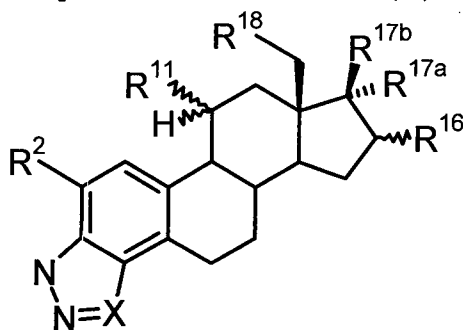
Se trató 0,2 g de 3'-H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 5 ml metanol con 0,10 mg de borohidruro de sodio a 0°C. Luego de agitar por 1h a temperatura ambiente la mezcla de la reacción se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. Luego del secado con sulfato de sodio, filtración y evaporación el producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de diclorometano y metanol como eluyente para dar 82 mg de 3'-H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol.

MS (ES+): $m/z = 298$ (M+1);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 15,22$ (s (br)); 7,61 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 4,19 (s (br)); 3,58 (t, 1H); 2,31-2,44 (m, 2H); 1,60-1,70 (m, 1H); 1,16-1,54 (m, 7H); 0,72 (s, 3H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde

- X se selecciona entre el grupo que consiste de nitrógeno y CR^a , donde
- R^a representa hidrógeno, grupo C_{1-3} -alquilo, un grupo $\text{C}_p\text{F}_{2p+1}$ con $p = 1-3$,
- R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C_{1-3} -alquilo o un grupo trifluorometilo,
- R^{11} se selecciona entre el grupo de hidrógeno, halógeno, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenilo, C_{2-3} -alquinilo y C_{1-3} -alcoxi,
- R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C_{1-3} -alquilo, C_{2-3} -alquenilo, C_{2-3} -alquinilo y trifluorometilo,
- R^{17a} y R^{17b} representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-3} -alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{2-3} -alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo C_{2-3} -alquinilo opcionalmente sustituido, donde dichos

sustituyentes se seleccionan entre un grupo hidroxilo, flúor o un grupo OR donde R es un grupo C₁₋₃-alquilo o R^{17a} y R^{17b} representan un átomo de halógeno, o un grupo-OCOR^b, donde

R^b representa un grupo -(CH₂)_nCOOH con n = 2 or 3, o un grupo C₁₋₅-alquilo con la condición de que R^{17a} representa un grupo hidroxilo, R^{17b} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₃-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₂₋₃-alqueno opcionalmente sustituido o un grupo OCOR^b con la definición de R^b como se definió precedentemente, y vice versa,

o

R^{17a} y R^{17b} representan juntos un un átomo de oxígeno,

y

R¹⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{17a} se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, un grupo C₁₋₃-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo C₂₋₃-alqueno opcionalmente sustituido, un grupo C₂₋₃-alquino opcionalmente sustituido, donde R^{17b} se selecciona entre el grupo que consiste de hidroxilo, flúor, -OCOR^b.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{17a} se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, metilo, trifluorometilo, vinilo y etinilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{17a} representa un grupo hidroxilo o un átomo de flúor.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo y flúor.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{18} es un átomo de hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X representa CR^a .

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{11} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente y un compuesto de la reivindicación 1.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{16} representa un grupo hidroxilo, R^{17a} un átomo de hidrógeno y R^{17b} un átomo de flúor.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{17b} representa un grupo hidroxilo, R^{17a} un átomo de hi-

drógeno, a vinilo, etinilo, metilo o un grupo trifluorometilo y R¹⁶ un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo hidroxilo.

13. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, a saber:

2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

17α-Metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

17α-Etil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

17α-Propil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

17α-Vinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

17α-Etinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

2-Fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

2-Fluoro-17α-metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

17α-Etil-2-fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

2-Fluoro-17α-propil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol

2-Fluoro-17 α -vinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Etil-2-fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

11 β -Fluoro-2'H-Pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-
trien-17 β -ol

11 β -Fluoro-17 α -Metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Etil-11 β -fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

11 β -Fluoro-17 α -Propil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

11 β -Fluoro-17 α -Vinil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Etil-11 β -fluoro-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

5'-Metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-
17 β -ol

5',17-Dimetil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-
trien-17 β -ol

2-Fluoro-5',17-dimetil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

2-Fluoro-5'-Metil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Alil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -(Prop-1-inil)-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Trifluorometil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

17 α -Pentafluoroetil-2'H-pirazolo[3',4':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
3'H-Triazolo[4',5':3,4]estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

14. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y opcionalmente al menos un ingrediente activo adicional, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

15. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, donde el ingrediente activo adicional es un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógeno), un SERD (desestabilizador selectivo del receptor de estrógeno) o un progestógeno.

16. Un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y opcionalmente al menos un ingrediente activo adicional con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Uso de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de estrógeno en un sujeto que lo necesita, lo cual comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz para el uso terapéutico del compuesto de la reivindicación 1.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde el trastorno mediado por un receptor de estrógeno se selecciona del grupo que consiste en sofocos, sequedad vaginal, osteopenia, osteoporosis, hiperlipidemia, pérdida de la función cognitiva, enfermedades degenerativas del cerebro, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares, cáncer de tejido mamario, hiperplasia del tejido mamario, cáncer de endometrio, hiperplasia del endometrio, cáncer de cuello uterino, hiperplasia del cuello uterino, cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, endometriosis, fibroides uterinos y osteoartritis.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde el trastorno mediado por un receptor de estrógeno se selecciona del grupo que consiste en osteoporosis, sofocos, sequedad vaginal, cáncer de mama y endometriosis.

20. Uso de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de estrógeno en un sujeto que lo necesita, lo cual comprende ad-

ministrarle al sujeto una cantidad eficaz para el uso terapéutico de la composición de la reivindicación 14.

21. Uso de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, para la anticoncepción, solos o en una combinación de una cantidad eficaz de un compuesto como se indica en las reivindicaciones 1 a 13 con un progestógeno.

DERIVADOS DE ESTRATRIENO QUE COMPRENDEN BIOISÓSTEROS HETERO-
CÍCLICOS PARA EL ANILLO FENÓLICO A

RESUMEN

Nuevos derivados de pirazolo-estrieno y triazolo-estrieno, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades mediados por un receptor de estrógeno, tales como los sofocos, la sequedad vaginal, la osteopenia, la osteoporosis, la hiperlipidemia, la pérdida de función cognitiva, las enfermedades degenerativas del cerebro, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cerebrovasculares, los cánceres y la hiperplasia sensibles a hormonas (en tejidos que incluyen las mamas, el endometrio y el cuello uterino en las mujeres y la próstata en los hombres), la endometriosis, los fibroides uterinos, la osteoartritis; y como agentes anticonceptivos, solos o en combinación con un progestógeno o un antagonista de un progestógeno. Los compuestos de la invención son moduladores selectivos del receptor de estrógeno.

Figura 1

Se ilustran las respuestas en función de las dosis correspondientes al etinilestradiol, para la estimulación del crecimiento del útero (círculos negros) y la inducción del gen hepático CaBP (círculos blancos).

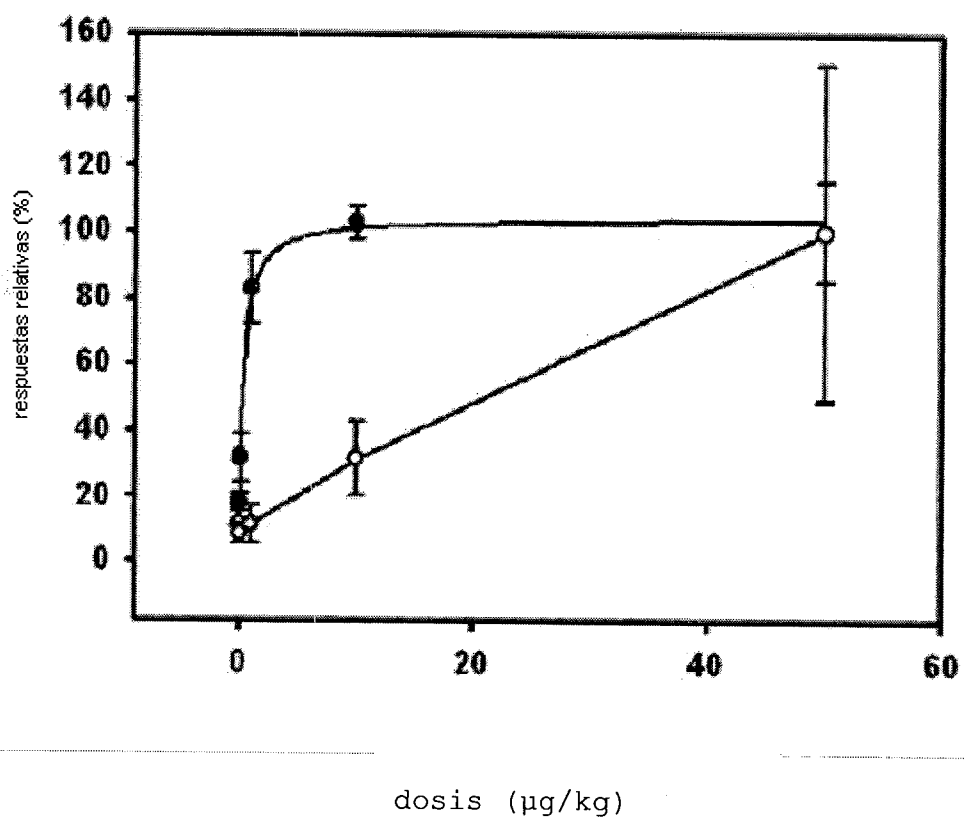


Figura 2

Se ilustran las respuestas en función de las dosis correspondientes al ejemplo 1, para la estimulación del crecimiento del útero (círculos negros) y la inducción del gen hepático CaBP (círculos blancos).

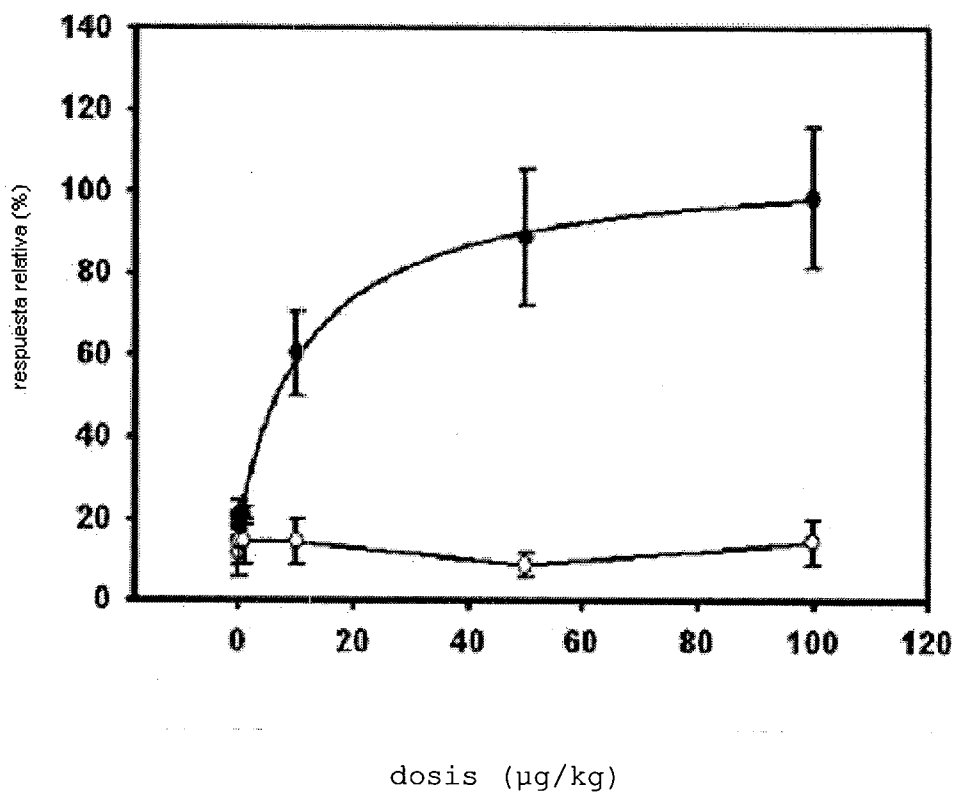
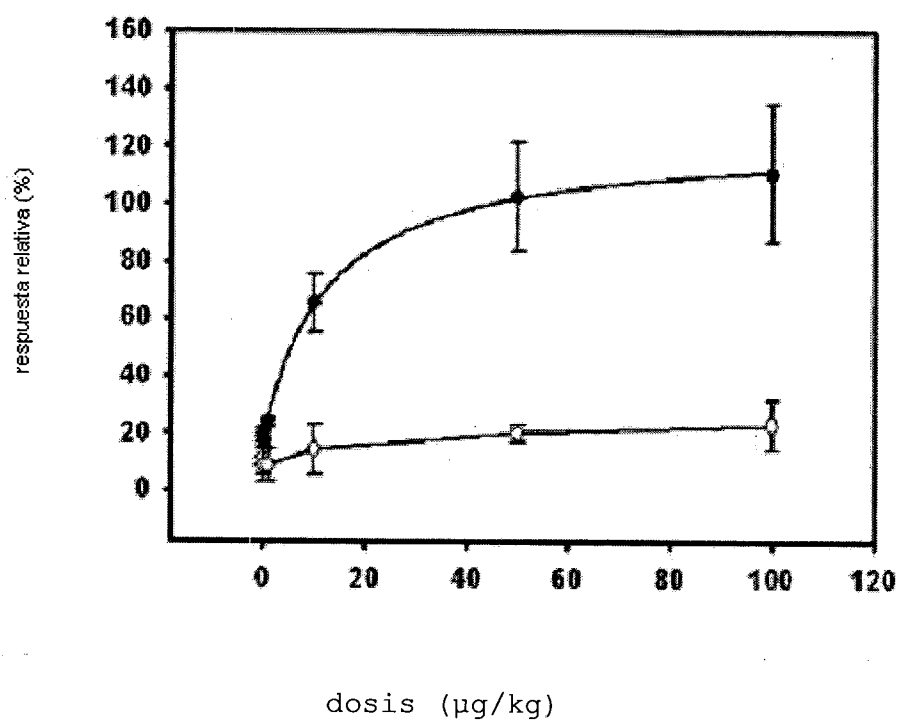


Figura 3

Se ilustran las respuestas en función de las dosis correspondientes al ejemplo 4, para la estimulación del crecimiento del útero (círculos negros) y la inducción del gen hepático CaBP (círculos blancos).



TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Notificación de Recepción de Copia Registrada

(Regla PCT 24.2(a))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstr. 178
13353 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año): 30 de julio de 2009 (30.07.2009)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente: 53773A-WO	Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2009/005086

Se **notifica** al solicitante por este medio que la Oficina Internacional ha recibido la copia registrada de la Solicitud Internacional, como se detalla abajo.

Nombre(s) del(los) solicitante(s) y países para los cuales son solicitadas

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (para todos los países designados excepto US)
BLUME, Thorsten et al. (para US)

Fecha de recepción

14 de julio de 2009 (14.07.2009)

Fecha de prioridad reivindicada

24 de julio de 2008 (24.07.2008)

Fecha de recepción de la copia registrada por
La Oficina Internacional

23 de julio de 2009 (23.07.2009)

Lista de Oficinas designadas:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP: 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, SM, TR

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

Nacional: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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

ATENCIÓN

El solicitante debe verificar cuidadosamente los datos que aparecen en esta notificación. En caso de cualquier discrepancia entre estos datos y las indicaciones en la solicitud internacional, el solicitante debe informar inmediatamente a la Oficina Internacional.

Adicionalmente, el solicitante debe prestar atención a la información contenida en el anexo, referente a:

- plazos para ingresar en la fase nacional: **ver información importante (como la de abril 2002)**
- requerimientos con respecto a documentos de prioridad (si corresponde)

Se envía una copia de esta notificación a la Oficina receptora y al Organismo de Búsqueda Internacional.

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado: Moussa Huynh e-mail pt06.pct@wipo.int Teléfono N°: +41 22 338 74 06
Facsímil N°: +41 22 338 89 70	

1ED

INFORMACIÓN DE PLAZOS PARA INGRESAR EN LA FASE NACIONAL

Se recuerda al solicitante que la "fase nacional" debe ser ingresada ante cada una de las oficinas designadas indicadas en la carátula de esta notificación mediante el pago de tasas nacionales y suministrando traducciones, tal como está prescrito por los artículos 22 y 39 y las leyes nacionales aplicables. Además, el solicitante debe cumplir con otros requerimientos especiales aplicables de determinadas oficinas. Es responsabilidad del solicitante asegurar que los pasos necesarios para ingresar en la fase nacional estén ejecutados en el tiempo establecido. La mayoría de las oficinas no expiden recordatorios para los solicitantes con respecto al ingreso en la fase nacional.

El plazo aplicable para ingresar en la fase nacional es, con sujeción a lo que dice el siguiente párrafo, de 30 meses a partir de la fecha de prioridad, no solo con respecto a cualquier oficina seleccionada en la que se presentó una demanda de Examen Preliminar Internacional antes de la expiración de 19 meses a partir de la fecha de prioridad (ver artículo 39(1)), sino también, en ausencia de la presentación de tal demanda, con respecto a cualquier oficina designada en la cual se aplica el artículo 22(1), modificado en sus efectos a partir del 1 de abril de 2002, en relación con tal oficina designada. Para mayores detalles, ver la PCT Gazette N° 44/2001, del 1 de noviembre de 2001, pp. 19926, 19932 y 19934, así como los ejemplares de PCT Newsletter, octubre y noviembre de 2001 y febrero 2002.

En la práctica, los plazos distintos a 30 meses se aplican continuamente, para varios periodos de tiempo, con respecto a determinadas oficinas designadas o seleccionadas. Para actualizaciones normales de los plazos aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otros plazos), oficina por oficina, remitirse a la PCT Gazette (parte "Section IV", publicada semanalmente), al PCT Newsletter (mensual) y a los capítulos nacionales relevantes que figuran en el volumen II la Guía PCT del Solicitante (del cual la versión en papel se actualiza usualmente dos veces al año y la versión de Internet semanalmente). Finalmente, en el sitio de Internet de WIPO está disponible una tabla acumulativa de todos los tiempos límites aplicables para ingresar en la fase nacional, mediante vínculos con varias páginas, el sitio incluye aquellos de Gazette, Newsletter y guía, en <http://wipo.int.pct/en/index/html>.

La información acerca de los requerimientos para presentar una demanda de Examen Preliminar Internacional se encuentra en la Guía PCT del Solicitante, volumen I/A, capítulo IX. Hacemos notar que solo un solicitante que tenga la nacionalidad o sea residente de un país signatario del PCT comprometido por el capítulo II posee los derechos para presentar la demanda de Examen Preliminar Internacional (actualmente, todos los estados signatarios del PCT están comprometidos por el capítulo II).

REQUERIMIENTOS CON RESPECTO A LOS DOCUMENTOS DE PRIORIDAD

Para los solicitantes que aún no cumplieron con los requerimientos con respecto a los documentos de prioridad, se les recuerda lo siguiente.

Cuando se reivindica la prioridad de una solicitud nacional, regional o internacional anterior, el solicitante debe enviar una copia de tal solicitud anterior, certificada por el Organismo al cual fue presentado ("el documento de prioridad") a la oficina receptora (que lo transmitirá a la Oficina Internacional) o directamente a la Oficina Internacional antes de la expiración del 16 meses a partir de la fecha de prioridad, estableciendo que todo documentos de prioridad ha sido enviado a la Oficina Internacional antes de la fecha de la publicación internacional o de la solicitud internacional, en cuyo caso tal documento será considerado como haber sido recibido por la Oficina Internacional el último día del término de 16 meses (regla 17.1(a)).

Cuando el documento de prioridad es distribuido por la oficina receptora, el solicitante puede, en lugar de enviar el documento de prioridad, requerir de la oficina receptora que prepare y transmita el documento de prioridad a la Oficina Internacional. Tal requerimiento debe ser efectuado antes de la expiración del plazo de 16 meses y puede quedar sujeto por la oficina receptora al pago de una tasa (regla 17.1(b)).

Si el documento de prioridad concerniente no es enviado a la Oficina Internacional o si no se efectuó el requerimiento a la oficina receptora de que prepare y transmita el documento de prioridad (y se pagó la correspondiente tasa, si es pertinente) dentro del plazo aplicable bajo los párrafos precedentes, un estado designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad, pues está establecido que tal estado no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

Cuando se reivindican varias prioridades, la fecha de prioridad a ser considerada para el propósito de computar el plazo de 16 meses es la fecha de presentación de la solicitud más antigua por la que se reivindica prioridad.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío, obtención o transmisión del Documento de Prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstr. 178
13353 Berlín
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año): 30 de julio de 2009 (30.07.2009)	
Referencia del solicitante o del agente: 53773A-WO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2009/005086	Fecha de presentación (día/mes/año): 14 de julio de 2009 (14.07.2009)
Fecha de publicación Internacional (día/mes/año):	Fecha de prioridad (día/mes/año): 24 de julio de 2008 (24.07.2008)
Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al.	

- Por medio de este formulario, que reemplaza cualquier notificación concerniente a envío o transmisión de documentos de prioridad realizada previamente, se notifica al solicitante de la fecha de recepción por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) cuya prioridad es reclamada. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional, en cumplimiento de la regla PCT 17.1(a) o (b).
- (si corresponde) Las letras "NR" que aparecen en la columna derecha denotan un **documento de prioridad que, a la fecha de envío de este formulario, aún no ha sido recibido por la Oficina Internacional** según la regla 17.1 (a) o (b). Cuando, según la regla 17.1(a), el documento de prioridad debe ser enviado por el solicitante a la Oficina receptora o al Organismo Internacional pero el solicitante no realizó el envío del documento de prioridad en el plazo correspondiente a tal regla, el solicitante debe dirigir su atención a la regla 17.1(c), la que establece que ninguna Oficina designada no debe hacer caso omiso de la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad, antes de entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad dentro de un plazo razonable con las circunstancias.
- (si corresponde) Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un **documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17.1(a) o (b)** (el documento de prioridad fue recibido después del plazo prescrito en la regla 17.1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a la Oficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17.1(b). Sin embargo, en tanto el documento de prioridad no es suministrado en conformidad con la regla 17.1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá una copia del documento a las oficinas designadas, para su consideración. En caso de que la Oficina designada no acepte tal copia como documento de prioridad, la regla 17.1(c), establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un plazo razonable con las circunstancias.

<u>Fecha de Prioridad</u>	<u>Solicitud de Prioridad</u>	<u>País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT</u>	<u>Fecha de Recepción del Documento de Prioridad</u>
24 de julio de 2008 (24.07.2008)	08161108.9	EP	23 de julio de 2009 (23.07.2009)

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado: Agnes Wittmann-Regis e-mail pt06.pct@wipo.int Teléfono N°: +41-22 338 74 06
Facsímil N°: +41 22 338 82.70	

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

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

Referencia del solicitante o del agente 53773A-WO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional PCT/EP 2009/005086	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 14/07/2009	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 24/07/2008
Solicitante BAYER 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

Referencia Internacional

PCT/EP 2009/005086

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07J71/00 A61K31/58 A61P5/30

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, BIOSIS, CHEM ABS 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	WO 2004/005314 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 15 de enero de 2004 (2004-01-15) <i>mencionado en la solicitud</i> <i>página 11 – página 12; tabla 2; compuestos 4, 6, 9, 11;</i> <i>ejemplos 6, 10, 12, 14;</i> <i>página 59, tabla 2; página 61, tabla 4</i>	1-21
A	ZHANG X ET AL.: "An efficient synthesis of novel estrieno[2.3-b] y [3.4-c]pyrroles" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 44, N° 15, 7 de abril de 2003 (2003-04-07) <i>páginas 3071 – 3073,</i> XP004415671 ISSN: 0040-4039 <i>página 3071, column 1, párrafo 1; compuesto 2</i>	1-21

☐ Otras publicaciones continuación del campo C	están listadas en la	☐ 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

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional

Fecha de finalización de la búsqueda internacional

19 de octubre de 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

124

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2009/005086

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
A	LOVELY CARL J ET AL.: "Synthesis and biological evaluation of 4-(hydroalkyl)estradiols and related compounds" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 40, N° 23, 7 de noviembre de 1997 (1997-11-07) páginas 3756 – 3764, XP002514694 ISSN: 0022-2623 página 3759; tabla 1; compuestos 4, 5 página 3760, columna 1, párrafo 2	1-21
A	PETERS R H ET AL.: "Steroidal oxathiazine inhibitors of estrone sulfatase" STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 68, N° 1, 1 de enero de 2003 (2003-01-01) páginas 97-110, XP004398474, ISSN: 0039-128X página 100; compuestos 64, 65 página 108; columna 2, párrafo 1; tabla 1	1-21
A	US 3 458 504 A (CLINTON RAYMOND O) 29 de julio de 1969 (1969-07-29) columna 3, renglones 6-14; ejemplos 1, 4-6	1-21

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2009/005086

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 2004005314 A	15-01-2004	AT 376555 T AU 2003251768 A1 CA 2491132 A1 CN 1678626 A DE 60317109 T2 DK 1606307 T3 EP 1606307 A1 ES 2295645 T3 JP 2005537256 T PT 1606307 E	15-11-2007 23-01-2004 15-01-2004 05-10-2005 31-07-2008 21-01-2008 21-12-2005 16-04-2008 08-12-2005 21-11-2007
US 3458504 A	29-07-1969	NINGUNO	

53773A-WO
SOLICITUD PCT

Original (para presentación)

0	A completar por la oficina de presentación	
0-1	Referencia Internacional	PCT/EP 2009/005086 (sellado)
0-2	Fecha de presentación internacional	(14.07.09) 14 JUL 2009 (sellados)
0-3	Nombre del Organismo de presentación y "Solicitud Internacional PCT"	RO/EP (sellado)
0-4	Formulario PCT/RO/101	Presentación PCT [EASY mode]
0-4-1	Solicitud PCT	Versión 3.51.038.214 MT/FOP
0-5	Elaborada utilizando	20090301/0.20.5.15
0-5	Requerimiento	
	El firmante solicita que la presente solicitud internacional sea considerada según el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Organismo de Presentación (Seleccionado por el solicitante)	Oficina de Patentes Europea (EPO) (RO/EP)
0-7	Referencia del solicitante o del agente	53773A-WO
I	Título de la invención	DERIVADOS DE ESTRATRIENOS QUE COMPRENDEN BIOISOSTEROS HETEROCÍCLICOS PARA EL ANILLO FENÓLICO A
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es	Solo solicitante
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados excepto US
II-4	Nombre	BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Domicilio	Müllerstr. 178 13353 Berlin Alemania
II-6	Nacionalidad (país)	DE
II-7	Residencia (país)	DE
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	Solo US
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	BLUME, Thorsten
III-1-5	Domicilio	Tschaikowskistr. 16 16552 Schildow Alemania
III-1-6	Nacionalidad (país)	DE
III-1-7	Residencia (país)	DE
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	Solo US
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	HELDMANN, Dieter
III-2-5	Domicilio	Conradstr. 38 13509 Berlin Alemania
III-2-6	Nacionalidad (país)	DE
III-2-7	Residencia (país)	DE
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	Solo US
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	SCHMEES, Norbert
III-3-5	Domicilio	Bondickstr. 61 13469 Berlin Alemania
III-3-6	Nacionalidad (país)	DE
III-3-7	Residencia (país)	DE
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	Solo US
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	OTTO, Christiane
III-4-5	Domicilio	Monbijouplatz 9 10178 Berlin Alemania
III-4-6	Nacionalidad (país)	DE
III-4-7	Residencia (país)	DE

53773A-AWO
SOLICITUD PCT

Original (para presentación)

III-5	Solicitante y/o inventor	
III-5-1	Esta persona es	<i>Solicitante e inventor</i>
III-5-2	Solicitante para	<i>Solo US</i>
III-5-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	<i>WINTERMANTEL, Tim</i>
III-5-5	Domicilio	<i>Maybachstr. 48a 50670 Colonia Alemania</i>
III-5-6	Nacionalidad (país)	<i>DE</i>
III-5-7	Residencia (país)	<i>DE</i>
III-6	Solicitante y/o inventor	
III-6-1	Esta persona es	<i>Solicitante e inventor</i>
III-6-2	Solicitante para	<i>Solo US</i>
III-6-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	<i>KUHNKE, Joachim</i>
III-6-5	Domicilio	<i>Schulstr. 16 14482 Potsdam Alemania</i>
III-6-6	Nacionalidad (país)	<i>DE</i>
III-6-7	Residencia (país)	<i>DE</i>
IV-1	Agente, representante común o dirección postal separada	
	La persona indicada abajo es/ha sido designada para tramitar ante los organismos competentes en el siguiente carácter:	<i>Representante común</i>
IV-1-1	Nombre	<i>BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT</i>
IV-1-2	Domicilio	<i>Müllerstr. 178 13353 Berlín Alemania</i>
IV-1-3	Teléfono N°	<i>+49 30 468 18718</i>
IV-1-4	Telefax N°	<i>+49 30 468 98718</i>
V	DESIGNACIONES	
V-1	La presentación de esta solicitud constituye, según la regla 4.9(a), la designación de todos los países signatarios vinculados por el PCT a la fecha de la presentación internacional, para el otorgamiento de todo tipo de protección disponible y, donde corresponde, para el otorgamiento de las patentes nacional y regional.	
VI-1	Reivindicación de prioridad de una solicitud nacional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	<i>24 de julio de 2008 (24.07.2008)</i>
VI-1-2	Número	<i>08161108.9</i>
VI-1-3	Estado	<i>EP</i>
VI-2	Incorporación por referencia: cuando un elemento de la solicitud internacional referido al artículo 1(1)(iii)(d) o (e) o una parte de la descripción, reivindicaciones, ilustraciones referida a la regla 20.5(a) no está contenida de otra forma en esta solicitud internacional pero está completamente contenida en una solicitud anterior cuya prioridad se reivindica en la fecha en que uno o más elementos referidos al artículo 11(1)(iii) han sido recibidos previamente por la Oficina receptora, tal elemento o parte está sujeta a confirmación bajo la regla 20.6 incorporada como referencia en esta solicitud internacional a los propósitos de la regla 20.6.	
VII-1	Organismo de Búsqueda Internacional seleccionado	<i>Oficina de Patentes Europea (EPO) (ISA/EP)</i>

Original (para presentación)

VIII	Declaraciones	Cantidad de declaraciones	
VIII-1	Declaración acerca de la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración acerca del derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente a la fecha de la solicitud internacional	-	
VIII-3	Declaración acerca del derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de una solicitud anterior a la fecha de la solicitud internacional	-	
VIII-4	Declaración de inventor (solo ante la designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración acerca de revelaciones inofensivas o de excepciones por no lesivas de la novedad	-	
IX	Listado de verificación	Cantidad de hojas	Archivo(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-1	Solicitud (incluida la hoja de declaraciones)	5	
IX-2	Descripción	40	-
IX-3	Reivindicaciones	5	-
IX-4	Resumen	1	-
IX-5	Ilustración(iones)	3	-
IX-7	TOTAL	54	
	Antecedentes adjuntos	Antecedente(s) en papel adjuntos	Archivo(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-8	Hoja para el cálculo de tasas	✓	-
IX-13	Documento(s) de prioridad	Ítem(s) VI-1	-
IX-18	Soporte de datos PCT-SAFE	-	-
IX-19	Número de la figura de las ilustraciones a publicar con el resumen		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante, del agente o del representante común	(Firmado)	(Firmado)
X-1-1	Nombre	BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT	
X-1-2	Nombre del firmante		
X-1-3	Carácter	pp. Dr. Ferdinand Köhler	pa. Dr. Markus Albers

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA RECEPTORA

10-1	Fecha de ingreso real de esta solicitud internacional	14 JUL 2009 (14.07.2009)	(sellados)
10-2	Ilustración(iones)		
10-2-1	Ingresadas X (manuscrito)		
10-2-2	No ingresadas		
10-3	Fecha de ingreso modificada como consecuencia de documentos o Ilustración(iones) para completar esta solicitud internacional ingresados posteriormente pero en término		
10-4	Fecha de ingreso en término de la corrección según el artículo PCT 11(2)		
10-5	Organismo de búsqueda internacional	ISA/EP	
10-6	Envío del ejemplar de la búsqueda postergado hasta el pago de la tasa de búsqueda	X (manuscrito)	

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA INTERNACIONAL

11-1	Fecha de ingreso del ejemplar del legajo en la Oficina Internacional	
------	--	--



Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 007864
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/005086
	Fecha inicio fase nacional	24/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	206084

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

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

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente 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 LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

08 ABR. 2011

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



Bogotá D.C.,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	11 007864
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/005086
	Fecha inicio fase nacional	24/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06085

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 (c)

08 ABR. 2011

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