

G. HOLLMANN RESTREP
ABOGADOS LTDA.

118
1/11

54083

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación: 06018359 00000001 Folios: 41
Fecha (m/a): octubre-oct 11/2000
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 329 COMPLETA
Especialización: 2001 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 03018359

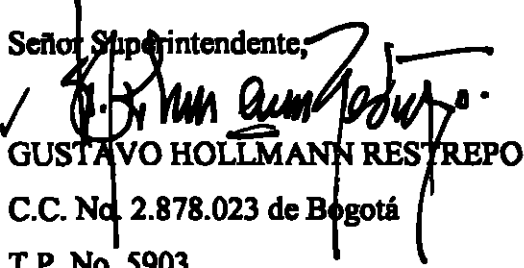
Solicitud de patente PCT fase nacional

Titular: JENAPHARM GmbH & CO. KG

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, digo a usted que acompaño al presente memorial, para que sean agregados al expediente de la referencia los siguientes documentos:

1. Copia certificada de la solicitud de patente No. 100 43 846.6 presentada en Alemania el 4 de septiembre de 2000, con la carátula y Reivindicaciones traducidas al castellano, la cual ha servido de base para la Reivindicación de Prioridad de la solicitud de patente PCT/EP01/09943.
2. Los documentos de cesión otorgados por los inventores al solicitante de la patente, debidamente traducidos y legalizados.
3. Acompaño el recibo de tasas No. 37,358 correspondiente a la Reivindicación de Prioridad.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

COLOMBIA

119

57118

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

Los suscritos,
(We, the undersigned)

BERND MENZENBACH
con domicilio en Jena, Alemania

WALTER ELGER
con domicilio en Berlin, Alemania

PETER DROESCHER
con domicilio en Weimar, Alemania

ALEXANDER HILLISCH
con domicilio en Jena, Alemania

GÜNTER KAUFMANN
con domicilio en Jena, Alemania

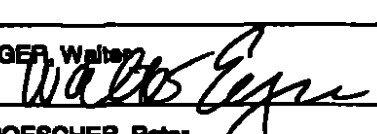
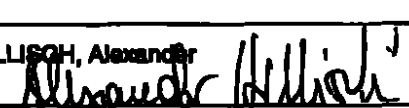
HANS-UDO SCHWEIKERT
con domicilio en Bonn, Alemania

GERD MÜLLER
con domicilio en Jena, Alemania

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**17-METHYLENE STEROIDS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS**

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los
privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges)
y anexidades a favor de Jenapharm GmbH & Co. KG
(and attachments, to) Jena, Alemania

_____	Date _____
MENZENBACH, Bernd	
_____	Date _____
ELGER, Walter	
	Date 19.3.03
DROESCHER, Peter	
_____	Date _____
HILLISCH, Alexander	
	Date 19.3.03
KAUFMANN, Günter	
_____	Date _____
SCHWEIKERT, Hans-Udo	
_____	Date _____
MÜLLER, Gerd	

119 3
120

UR-Nr. 212 / 2003

State of Thüringen)

Freistaat Thüringen)

SS

SS

City of Jena)

Stadt Jena

On the 19th day of March, 2003 personally
appeared before me at Jenapharm GmbH &
Co. KG in 07745 JENA, Otto-Schott-Str. 15

Am 19. März 2003 erschienen vor mir in den
Geschäftsräumen der Jenapharm GmbH & Co KG
in 07745 Jena, Otto-Schott-Str.15

1. Herr Dr. Alexander HILLISCH,
geb. am : 29. Januar 1971

2. Herr Dr. Walter ELGER,
geb. am : 25. Dezember 1938,

beide geschäftsansässig : Otto Schott Straße 15, 07745 JENA

I, as Notary Public, certify, that the persons mentioned
before, signed before me as Assignors.
Each person identified himself by presenting his official
identity card.

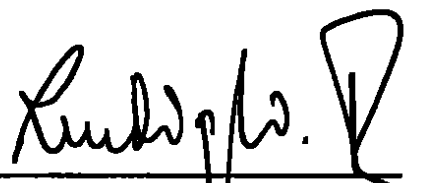
Als öffentlicher Notar bestätige ich, daß die vor-
stehend erwähnten Personen ihre Unterschriften als
Assignors leisteten. Jede dieser Personen wies sich
aus durch Vorlage seines Personalausweises.

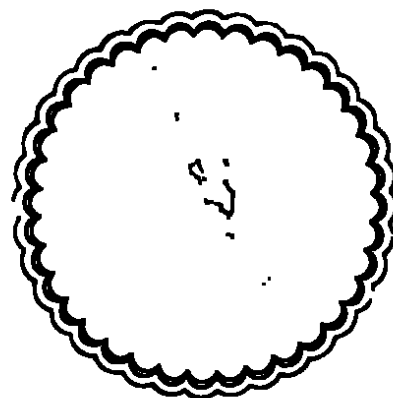
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set
my hand and affixed my official seal the day and
year of this certificate first above written.

Zum Zeichen dafür habe ich dies Dokument
unterschrieben und mit meinem Amtssiegel
versehen am vorbezeichneten Datum.

Jena, March 19th, 2003

Jena, den 19. März, 2003


Rüdiger W. TROTT
Notary Public Notar
Leutragraben 2-4, 07743 JENA / Germany



124

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Herrn Trott
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel des
Herrn Notar Rüdiger Trott

Bestätigt

5. in Gera
6. am 27.03.2003
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 E1 - 78/2003
9. Siegel:
10. Unterschrift:

Peter Gränderath



122

Traducción oficial del Alemán de la notarización y la aposti-
lla adjuntas al Documento de Cesión suscrito entre los inven-
tores Walter Elger y Alexander Hillisch y la compañía Jena-
pharm GmbH & Co. KG domiciliada en Jena, Alemania.

Registro Notarial No. 212/2003

Estado de Thüringen, Ciudad de Jena

El día 19 de Marzo del 2003 ante el suscrito Notario compare-
cieron personalmente en las oficinas de la compañía Jenapharm
GmbH & Co. KG, 07745 Jena, Otto-Schott-Str. 15

1. Señor Dr. Alexander Hillisch,
nacido el 29 de Enero de 1971,

2. Señor Dr. Walter Elger,
nacido el 25 de Diciembre de 1938,

ambos Señores con domicilio comercial en Otto Schott Straße
15, 07745 Jena.

En mi calidad de Notario Público, certifico que las personas
arriba mencionadas ejecutaron sus firmas como Cedentes. Cada
una de dichas personas se identificó mediante la presentación
de su cédula de ciudadanía.

En testimonio de lo cual he firmado este documento y colocado
mi sello oficial en Jena, el día 19 de Marzo del 2003.

Rüdiger W. Trott, Notario Público en Jena

Leutgraben 2-4, 07743 Jena/Alemania

(Firma y Sello Oficial)

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: El Señor Trott

3. En su calidad de: Notario Público

4. Y lleva el sello: del Señor Notario Rüdiger Trott

Confirmado

5. En: Gera

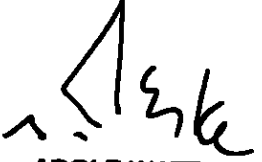
6. El día: 27.03.2003

7. Por: El Presidente del Tribunal Regional

8. Bajo el No.: 910 E1 - 78/2003

9. Sello: THÜRINGEN - Tribunal Regional de Gera

10. Firma: Peter Granderath


ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8433 Minjusticia

SECRET

phone number

031518

SECRET

JOSE ALFONSO
SECRETARIO DE DEFENSA

MAY 28 A 10 18

JOSE ALFONSO
SECRETARIO DE DEFENSA
SANTO DOMINGO, D.C.

57118

COLOMBIA

124

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

Los suscritos,
(We, the undersigned)

BERND MENZENBACH
con domicilio en Jena, Alemania

WALTER ELGER
con domicilio en Berlin, Alemania

PETER DROESCHER
con domicilio en Weimar, Alemania

ALEXANDER HILLISCH
con domicilio en Jena, Alemania

GÜNTER KAUFMANN
con domicilio en Jena, Alemania

HANS-UDO SCHWEIKERT
con domicilio en Bonn, Alemania

GERD MÜLLER
con domicilio en Jena, Alemania

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**17-METHYLENE STEROIDS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS**

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto o con los
privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges)

y anexidades a favor de
(and attachments, to)

Jenapharm GmbH & Co. KG
Jena, Alemania

<u>Bernd Menzenbach</u>	Date <u>05.03.2003</u>
MENZENBACH, Bernd	Date _____
<u>Walter Elger</u>	Date <u>05.03.03</u>
ELGER, Walter	Date _____
<u>Peter Droscher</u>	Date _____
DROESCHER, Peter	Date _____
<u>Alexander Hillisch</u>	Date <u>05.03.2003</u>
HILLISCH, Alexander	Date _____
<u>Günter Kaufmann</u>	Date _____
KAUFMANN, Günter	Date _____
<u>Hans-Udo Schweikert</u>	Date <u>05.03.2003</u>
SCHWEIKERT, Hans-Udo	Date _____
<u>Gerd Müller</u>	Date _____
MÜLLER, Gerd	Date _____

UR-Nr. 172 / 2003

State of Thüringen)

Freistaat Thüringen)

SS

SS

City of Jena)

Stadt Jena

On the 5 th day of March , 2003 personally
appeared before me at Jenapharm GmbH &
Co. KG in 07745 JENA , Otto-Schott-Str. 15

Am 5. März 2003 erschienen vor mir in den
Geschäftsräumen der Jenapharm GmbH & Co KG
in 07745 Jena, Otto-Schott-Str.15

1. Herr Dr. Bernd MENZENBACH ,
geb. am : 18. September 1944

2. Herr Dr. Jean-Peter DROESCHER ,
geb. am : 17. August 1952 ,

3. Herr Gerd MÜLLER ,
geb. am: 23. Juni 1951

4. Herr Dr. Günter KAUFMANN,
geb. am: 03. September 1937 ,

alle vier geschäftsansässig : Otto Schott Straße 15 , 07745 JENA

I , as Notary Public , certify , that the persons mentioned
before , signed before me as Assignors .
Each person identified himself by presenting his official
identity card.

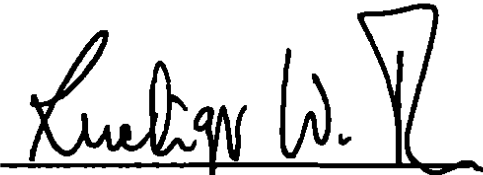
Als öffentlicher Notar bestätige ich , daß die vor-
stehend erwähnten Personen ihre Unterschriften als
Assignors leisteten . Jede dieser Personen wies sich
aus durch Vorlage seines Personalausweises .

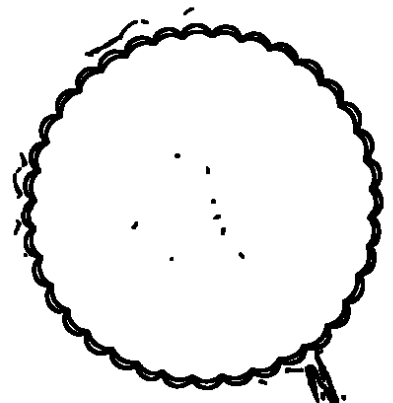
IN WITNESS WHEREOF , I have hereunto set
my hand and affixed my official seal the day and
year of this certificate first above written .

Zum Zeichen dafür habe ich dies Dokument
unterschrieben und mit meinem Amteslegel
versehen am vorbezeichneten Datum.

Jena , March 5 th , 2003

Jena , den 5. März , 2003


Rüdiger W. TROTT
Notary Public - Notar
Leutragraben 2-4 , 07743 JENA / Germany



125
126

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Herrn Trott
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel des
Herrn Notar Rüdiger Trott

Bestätigt

5. In Gera
6. am 13.03.2003
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 E1 - 60/2003
9. Siegel:
10. Unterschrift:

Peter Granderath



126
127

Traducción oficial del Alemán de la notarización y la apostilla adjuntas al Documento de Cesión suscrito entre los inventores Bernd Menzenbach, Peter Droescher, Günter Kaufmann y Gerd Müller y la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG domiciliada en Jena, Alemania.

Registro Notarial No. 172/2003

Estado de Thüringen, Ciudad de Jena

El día 5 de Marzo del 2003 ante el suscrito Notario comparecieron en las oficinas de la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG, 07745 Jena, Otto-Schott-Str. 15

1. Señor Dr. Bernd Menzenbach,
nacido el 18 de Septiembre de 1944,
2. Señor Dr. Jean-Peter Droescher,
nacido el 17 de Agosto de 1952,
3. Señor Gerd Müller,
nacido el 23 de Junio de 1951,
4. Señor Dr. Günter Kaufmann,
nacido el 3 de Septiembre de 1937,

todos ellos con domicilio comercial en Otto Schott Straße 15, 07745 Jena.

En mi calidad de Notario Público, certifico que las personas arriba mencionadas ejecutaron sus firmas como Cedentes. Cada una de dichas personas se identificó mediante la presentación de su cédula de ciudadanía.

En testimonio de lo cual he firmado este documento y colocado mi sello oficial en Jena, el día 5 de Marzo del 2003.

Rüdiger W. Trott, Notario Público en Jena
Leutgraben 2-4, 07743 Jena/Alemania
(Firma y Sello Oficial)

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: El Señor Trott
3. En su calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello: del Señor Notario Rüdiger Trott

Confirmado

5. En: Gera
6. El día: 13.03.2003
7. Por: El Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 910 El - 60/2003
9. Sello: THÜRINGEN - Tribunal Regional de Gera
10. Firma: Peter Granderath


ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2433 Minjusticia

RECEIVED

Handwritten signature

031519

CUYA FICHA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESADO
LAS FICHERAS DE LA

LO SE ASUME
COMO PARTICIPANTE EN EL TEXTO

223 MAY 28 A D: 18

JEFES DE CORDILLERAS
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Franz-Josef Baltzer3. In seiner Eigenschaft als Notar in Bonn4. sie ist versehen mit dem Siegel des Notars Baltzer**Bestätigt**5. In Bonn6. am 11.03.037. durch den Präsidenten des Landgerichts Bonn8. unter Nr. 371/2003

9. Stempel/Siegel

10. Unterschrift:

i.V.

(Maurer-Wildermann)

COLOMBIA 130

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

Los suscritos,
(We, the undersigned)

BERND MENZENBACH
con domicilio en Jena, Alemania

WALTER ELGER
con domicilio en Berlín, Alemania

PETER DROESCHER
con domicilio en Weimar, Alemania

ALEXANDER HILLISCH
con domicilio en Jena, Alemania

GÜNTER KAUFMANN
con domicilio en Jena, Alemania

HANS-UDO SCHWEIKERT
con domicilio en Bonn, Alemania

GERD MÜLLER
con domicilio en Jena, Alemania

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**17-METHYLENE STEROIDS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS**

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto a con los
privilegios

(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges)

y anexidades a favor de
(and attachments, to)

Jenapharm GmbH & Co. KG
Jena, Alemania

_____ Date _____
MENZENBACH, Bernd

_____ Date _____
ELGER, Walter

_____ Date _____
DROESCHER, Peter

_____ Date _____
HILLISCH, Alexander

_____ Date _____
KAUFMANN, Günter

_____ Date 03/07/03
SCHWEIKERT, Hans-Udo

_____ Date _____
MÜLLER, Gerd

Hans-Udo Schweikert

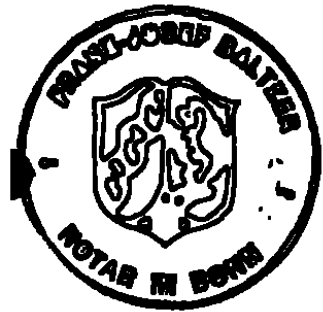
130 131 14

File-No. 650/2003

I hereby certify, that the foregoing is the true signature , respectively
acknowledged in my presence of

Professor Dr. Robert Hans-Udo Schweikert,
born 26.04.1941,
domiciled An den Eichen 28, 53125 Bonn (Germany)
identified by his identitycard No. 6007646315D,

BONN, the 7th day of March 2003



Baltzer, Notary

132

Traducción oficial del Alemán de la apostilla que se encuentra adjunta al Documento de Cesión suscrito entre el inventor Hans-Udo Schweikert y la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG domiciliada en Jena, Alemania.

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

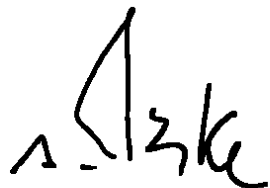
1. País: Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Franz-Josef Baltzer
3. En su calidad de: Notario Público en Bonn
4. Y lleva el sello: del Notario Baltzer

Confirmado

5. En: Bonn
6. El día: 11.03.2003
7. Por: El Presidente del Tribunal Regional en Bonn
8. Bajo el No.: 371/2003
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL EN BONN
10. Firma: Maurer-Wildermann


ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

MINISTERIO DE PELOTES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

448031
Adolf Wetzke
CUI...
DOCUMENTO DE...
LAS FUENTES DE...

2003 MAY 30 A 10:48
[Signature]
Jefe de Legalización:
SANTAFE DE BOGOTA R.C.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 43 846.6

Anmeldetag: 04. September 2000

Anmelder/Inhaber: Jenapharm GmbH & Co KG,
Jena/DE

Bezeichnung: 17-Methylensteroid, Verfahren zu deren
Herstellung und diese Verbindungen ent-
haltende pharmazeutische Zusammen-
setzungen

IPC: C 07 J, A 61 K, C 12 N

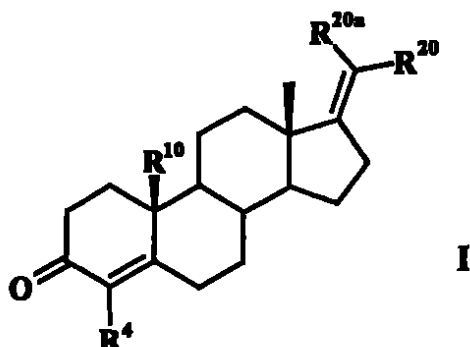
**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 20. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

W6.11.03.

Patentansprüche

1. 17-Methylensteroid der allgemeinen Formel I



worin

R^4 für ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen steht,

R^{10} für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe steht,

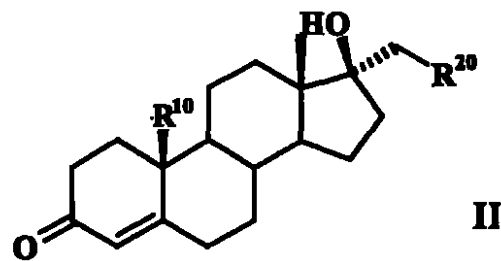
R^{20} und R^{20a} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe darstellen oder

einer der Reste R^{20} und R^{20a} ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe bedeutet und der andere Rest ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen bedeutet.

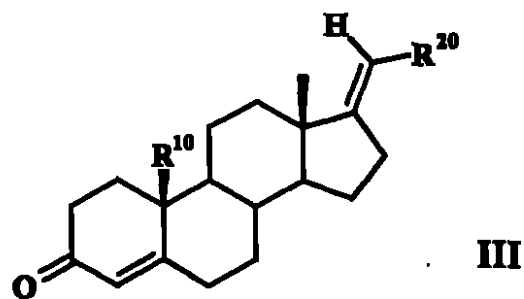
2. 17-Methylensteroid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 für ein Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe steht.
3. 17-Methylensteroid nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Reste R^{20} und R^{20a} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet und der andere Rest ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Azido-, Cyano- oder Rhodanogruppe oder Hydroxymethyl bedeutet.
4. 17-Methylensteroid nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^{10} für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht.
5. 17-Methylensteroid nach Anspruch 1, nämlich
 - 1) E-17-Chlormethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,

- 2) E-17-Cyanomethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 3) Z-17-Cyanomethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 4) Z-17-(1')-Cyanoethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 5) Z-17-Ethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 6) E-17-Ethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 7) E-17-Brommethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 8) Z-17-Chlorethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 9) Z-17-Bromethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 10) E-17-Chlormethylen-4-cyano-androst-4-en-3-on,
- 11) E-17-Chlormethylen-4-chlor-androst-4-en-3-on,
- 12) E-17-(2')-Hydroxyethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on und
- 13) Z-17-(2')-Hydroxyethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on.

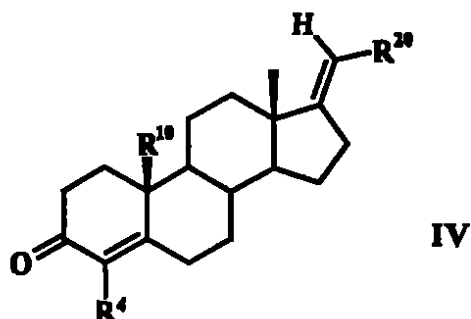
6. Verfahren zur Herstellung von 17-Methylensteroiden nach Anspruch 1, worin R^{20a} ein Wasserstoffatom bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



in einem aprotischen Lösungsmittel mit einem Säurechlorid zu einem 17-Methylensteroid der allgemeinen Formel III umsetzt,

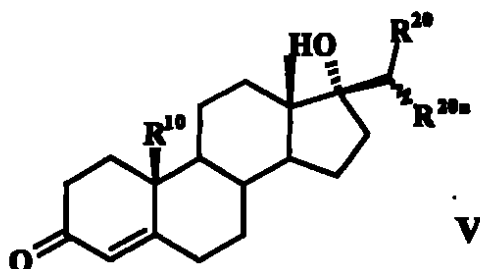


mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ das 4,5-Epoxid generiert, dieses dann mit einem nukleophilen Reagenz, das sich von einem Halogenatom bzw. Pseudohalogen ableitet, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel zu einem Halogen- bzw. Pseudohalogenhydrin öffnet und gegebenenfalls mit Mineralsäure, Carbonsäure oder Sulfonsäure in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel unter Dehydratisierung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umsetzt, worin

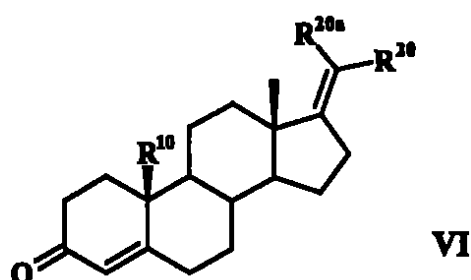


R^4 für ein Halogenatom oder Pseudohalogen steht, wobei R^{10} die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung aufweist und R^{20} eine C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe, ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen bedeutet.

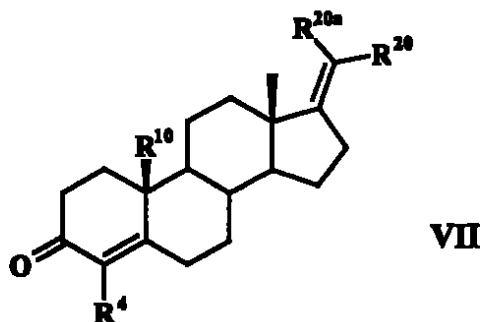
7. Verfahren zur Herstellung von 17-Methylensteroiden nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



mit einem Säurechlorid in einem aprotischen Lösungsmittel zu einem Methylensteroid der allgemeinen Formel VI umsetzt,



mit H_2O_2 / NaOH das 4,5-Epoxid generiert, dieses dann mit einem nukleophilen Reagenz, das sich von einem Halogenatom bzw. Pseudohalogen ableitet, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel zu einem Halogen- bzw. Pseudohalogenhydrin öffnet und gegebenenfalls mit Mineralsäure, Carbonsäure oder Sulfonsäure in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel unter Dehydratisierung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII umsetzt,



worin R^4 für ein Halogenatom oder Pseudohalogen steht, wobei R^{10} die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung aufweist und R^{20} eine C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe bedeutet und R^{20a} ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen, bedeutet.

8. Pharmazeutische Zusammensetzungen die mindestens ein 17-Methylensteroid nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5 enthalten, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen.
9. 17-Methylensterole nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

10. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Prostataerkrankungen, Alopecie vom männlichen Typ, Akne und Hirsutismus, zur Kontrazeption bei Mann und Frau und/oder zur Inhibition der 5 α -Reduktase.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft 17-Methylensterolide, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen ein Wirkprofil mit Hybridcharakter in der Weise, daß sie als Inhibitoren der 5α -Reduktase und gleichzeitig als Gestagene wirken.

Sie eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen, die bei Mann und Frau in bestimmten Organen und Geweben Folge erhöhter Androgenspiegel sind. In

10

Verbindung mit anderen hormonalen Substanzen, wie einem Östrogen, Testosteron bzw. einem starken Androgen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet als Kontrazeptiva für die Frau und für den Mann.

**17-Methylensteroide, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen
enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen**

- 5 Die Erfindung betrifft 17-Methylensteroiden, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen ein Wirkprofil mit Hybridcharakter in der Weise, daß sie als Inhibitoren der 5 α -Reduktase und gleichzeitig als Gestagene wirken.

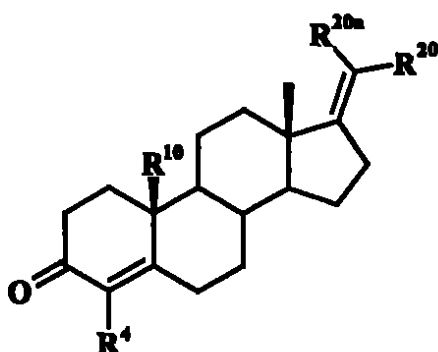
- 10 Sie eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen, die bei Mann und Frau in bestimmten Organen und Geweben Folge erhöhter Androgenspiegel sind. In Verbindung mit anderen hormonalen Substanzen, wie einem Östrogen, Testosteron bzw. einem starken Androgen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet als Kontrazeptiva für die Frau und für den Mann.

15

Bei der Frau können erhöhte Spiegel an 5 α -Dihydroprogesteron zu schweren Störungen der Befindlichkeit beim prämenstruellen Syndrom beitragen. Diese Störungen können durch Hemmung der 5 α -Reduktase ebenfalls günstig beeinflußt werden. Das gleichzeitige Vorliegen einer gestagenen Wirkung führt beim männlichen und weiblichen
20 Geschlecht zu einer Hemmung der Gonadenfunktion. Dieser Effekt ist dann erwünscht, wenn mit der Behandlung eine antifertile Wirkung oder auch eine Hemmung der Hormonsekretion der Gonade erreicht werden soll. Da bei mit einem männlichen Foetus schwangeren Frauen die Hemmung der 5 α -Reduktase die Sexualentwicklung des Foeten irreversibel stören kann, ist eine mit einer antandrogenen Therapie
25 einhergehende Aufhebung der Fertilität sehr erwünscht. Mögliche Indikationen sind Prostataerkrankungen, Alopecie vom männlichen Typ, Akne und Hirsutismus. Bei entsprechend disponierten Frauen können die Beschwerden beim prämenstruellen Syndrom gelindert werden.

- 30 Überraschenderweise wurde gefunden, daß 17-Methylensteroiden der allgemeinen Formel I sowohl als Inhibitoren der 5 α -Reduktase als auch als Gestagene wirken.

Die vorliegende Erfindung betrifft folglich 17-Methylensteroiden der allgemeinen Formel I



worin

R^4 für ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen steht,

R^{10} für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe steht,

R^{20} und R^{20a} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe darstellen oder

einer der Reste R^{20} und R^{20a} ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe bedeutet und der andere Rest ein Halogenatom

oder ein Pseudohalogen bedeutet.

R^4 kann ein Halogenatom, wie ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, oder ein Pseudohalogen, wie eine Cyanat-, Rhodanid-, Cyan- oder Azidgruppe, bedeuten, wobei ein Bromatom oder eine Cyanogruppe bevorzugt sind und ein Chloratom besonders bevorzugt ist.

R^{10} kann für ein Wasserstoffatom oder eine eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppe stehen, wobei Beispiele für geradkettige bzw. verzweigte C_{1-4} -Alkylgruppen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl sind. Bevorzugt bedeutet

R^{10} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

R^{20} und R^{20a} können zum einen unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe darstellen. Bevorzugt bedeuten R^{20} und R^{20a} in diesem Fall unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Gruppe $-CH_2OH$.

Des weiteren kann einer der Reste R^{20} und R^{20a} ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe bedeuten und der andere

Rest ein Halogenatom, wie ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, oder ein Pseudohalogen, wie eine Cyanat-, Rhodanid-, Cyan- oder Azidgruppe, bedeuten. Beispiele für geradkettige bzw. verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppen sind die für R¹⁰ aufgeführten Gruppen. Geradkettige bzw. verzweigte Hydroxy-C₁₋₄-Alkylgruppen leiten
 5 sich von den vorstehend genannten, geradkettigen bzw. verzweigten C₁₋₄-Alkylgruppen ab, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Hydroxygruppen ersetzt sind.

Bevorzugt bedeutet in diesem Fall einer der Reste R²⁰ und R^{20a} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und der andere Rest ein Halogenatom, bevorzugt ein
 10 Fluoratom, besonders bevorzugt ein Chlor- oder Bromatom, oder ein Pseudohalogen, bevorzugt eine Azido- oder Rhodanogruppe, besonders bevorzugt eine Cyanogruppe.

Im Fall von R²⁰ und R^{20a} sind Beispiele für geradkettige bzw. verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppen die für R¹⁰ aufgeführten Gruppen. Geradkettige bzw. verzweigte Hydroxy-
 15 C₁₋₄-Alkylgruppen leiten sich von diesen C₁₋₄-Alkylgruppen ab, wobei ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Hydroxygruppen ersetzt sind, wie insbesondere einer Gruppe -(CH₂)_n-OH mit n = 1 bis 4.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen:

- 20 1) E-17-Chlormethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 2) E-17-Cyanomethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 3) Z-17-Cyanomethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 4) Z-17-(1')-Cyanoethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 5) Z-17-Ethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 25 6) E-17-Ethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 7) E-17-Brommethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 8) Z-17-Chlorethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 9) Z-17-Bromethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 10) E-17-Chlormethylen-4-cyano-androst-4-en-3-on,
- 30 11) E-17-Chlormethylen-4-chlor-androst-4-en-3-on,
- 12) E-17-(2')-Hydroxyethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on und
- 13) Z-17-(2')-Hydroxyethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoffe mindestens ein 17-Methylensteroid der allgemeinen Formel I enthalten, wobei diese Zusammensetzungen gegebenenfalls geeignete Hilfs- und Trägerstoffe beinhalten, und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die nachstehenden Indikationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

15

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan, verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines

oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsamendöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen, IUSs, Mirena®) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit Liposomen verkapselt werden.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen ein Wirkprofil mit Hybridcharakter. Sie sind Inhibitoren der 5 α -Reduktase und wirken darüber hinaus auch als Gestagene. Sie eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen, die in bestimmten Organen und Geweben bei Mann und Frau Folge erhöhter Androgenspiegel sind. Bei der Frau können erhöhte Spiegel an 5 α -Dihydroprogesteron zu schweren Störungen der Befindlichkeit beim prämenstruellen Syndrom beitragen. Dieses kann durch Hemmung der 5 α -Reduktase günstig beeinflußt werden.

Das gleichzeitige Vorliegen einer gestagenen Wirkung bei den erfindungsgemäßen Verbindungen führt beim männlichen und weiblichen Geschlecht zu einer Hemmung der Gonadenfunktion. Dieser Effekt ist dann erwünscht, wenn mit der Behandlung eine antifertile Wirkung oder auch eine Hemmung der Hormonsekretion der Gonade erreicht werden soll. Dies ist bei Erkrankungen der Prostata (benigne Prostatahyperplasie) häufig der Fall. Mögliche Indikationen sind neben Prostataerkrankungen die Kontrazeption bei beiden Geschlechtern, Alopecie vom männlichen Typ, Akne und Hirsutismus. In Verbindung mit anderen hormonalen Substanzen, wie einem Östrogen, Testosteron bzw. einem starken Androgen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet als Kontrazeptiva für die Frau bzw. für den Mann. Im letzteren Fall wird die Wirkung von Testosteron in der Prostata durch Hemmung der 5 α -Reduktase abgeschwächt, während die gestagene Aktivität die Wirkung in der männlichen Gonade, das heißt die Hemmung der Spermatogenese, verstärkt.

Werden die erfindungsgemäßen Verbindungen für die weibliche Kontrazeption eingesetzt, können sie allein oder in Verbindung mit einem Estrogen verwendet werden. Als Estrogene sind grundsätzlich alle estrogenwirksamen Verbindungen geeignet: Estrogene, die verwendet werden können sind beispielsweise Ethinylestradiol, 17 β -Estradiol sowie dessen Ester, wie Estradiol-3-benzoat, Estradiol-17-valerat, -cypionat, -undecylat, -enanthat und/oder weitere Estradiolester (US-A-2,611,773, US-A-2,990,414, US-A-2,054,271, US-A-2,225,419 und US-A-2,156,599) und konjugierte Estrogene.

Estradiol-, Ethinylestradiol- und Estron-3-sulfamate, beispielsweise Estron-N,N-dimethylsulfamat, Estron-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-dimethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-N,N-tetramethylensulfamat, Estronsulfamat, Estradiol-3-sulfamat, Estradiol-3-N,N-dimethylsulfamat, Estradiol-3-N,N-diethylsulfamat, Ethinylestradiol-3-sulfamat, die alle Prodrugs der entsprechenden 3-Hydroxyverbindungen darstellen (W. Elger et al., in J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 55, No. 3/4, 395-403, 1995; DE 44 29 398 A1 and DE 44 29 397 A1), können ebenso erfindungsgemäß verwendet werden.

Werden die erfindungsgemäßen Verbindungen für die männliche Kontrazeption eingesetzt, können sie allein oder in Verbindung mit einem Androgen, wie zum Beispiel Testosteron und Testosteronestern, verwendet werden.

In den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 sind beispielhafte Daten zur 5 α -Reduktase-Typ2-Aktivität in Genitalhaut-Homogenaten und In vivo-Daten zur gestagenen Aktivität aufgeführt.

5

Tabelle 1

5 α -Reduktase-Typ2-Aktivität In Genitalhaut-Homogenaten unter optimierten Bedingungen bei pH 5,5 (IC₅₀(nM))

Progesteron-Rezeptor-Bindung an Uterus-Cytosol, Kaninchen, geprint

10 Tracer: 3H-ORG 2058/ Inkubationsbedingungen 0-4°C; 18h

Referenzsubstanz: Progesteron=100%

	Verbindung	IC ₅₀ (nM)	PR Progesteron=100%
(1)	E-17-Chlormethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on	250	60

Tabelle 2

In vivo-Daten zur gestagenen Aktivität

15 Graviditätserhaltungstest Maus nach s.c. Applikation

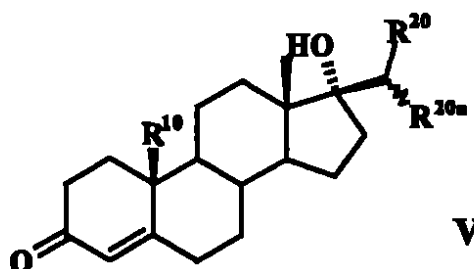
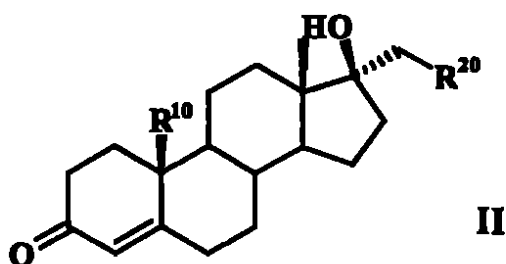
	Verbindung	Dosierung Mg/Tier/Tag s.c.	Rate der erhaltenen Gravitäten
(1)	E-17-Chlormethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on	1,0	5/5
		0,1	0/5

Die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Daten belegen das Wirkprofil mit Hybridcharakter der erfindungsgemäßen Verbindungen, die als Inhibitoren der 5 α -Reduktase und als Gestagene wirken.

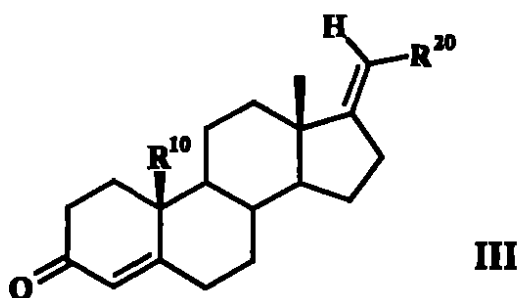
20

Die erfindungsgemäßen 17-Methylensteroido der allgemeinen Formel I sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel II (K. Ponsold et al., Pharmazie 33, 792(1978) und der allgemeinen Formel V zugänglich.

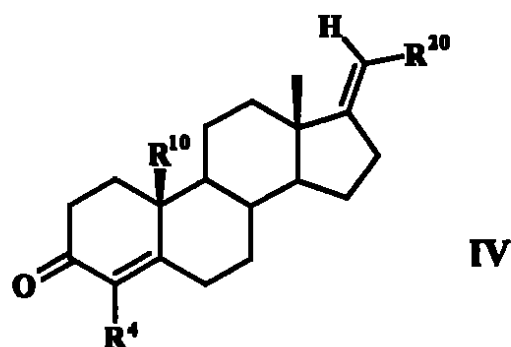
Die Verbindungen der allgemeinen Formel V werden aus den entsprechenden 17 α -Epoxyverbindungen (G. Drefahl et al., Ber. 98, 604 (1965)) durch Umsetzung mit einem Halogenid, wie beispielsweise Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff, oder Pseudohalogenid, wie beispielsweise Rhodanwasserstoff oder Stickstoffwasserstoff, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise DMSO oder DMPU, erhalten.



Die Verbindungen der Formel I werden erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Pyridin oder Triethylamin, mit einem Säurechlorid, vorzugsweise Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III umsetzt,

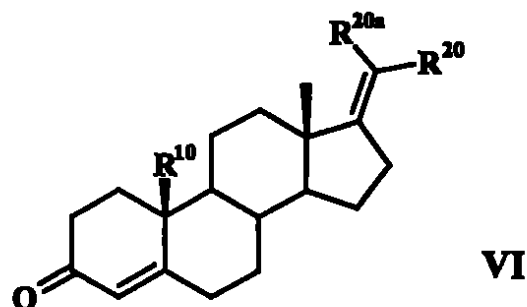


diese in an sich bekannter Weise einer Epoxidierung mit H₂O₂ / NaOH in einem Alkohol, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, unterwirft, das resultierenden 4,5-Epoxid mit Nukleophilen, wie Halogenid, wie beispielsweise Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff, oder Pseudohalogenid, wie beispielsweise Rhodanwasserstoff oder Stickstoffwasserstoff, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise DMSO oder DMPU, Dioxan oder Aceton, zu Halogen- bzw. Pseudohalogenhydrinen öffnet und diese dann unter katalytischer Vermittlung durch Mineralsäure, Carbonsäure oder Sulfonsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Oxalsäure oder p-Toluolsulfonsäure, in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Aceton, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV dehydratisiert



5 worin R^4 für ein Halogenatom oder Pseudohalogen steht, wobei R^{10} die vorstehend gegebene Bedeutung aufweist und R^{20} eine C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe, ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen bedeutet.

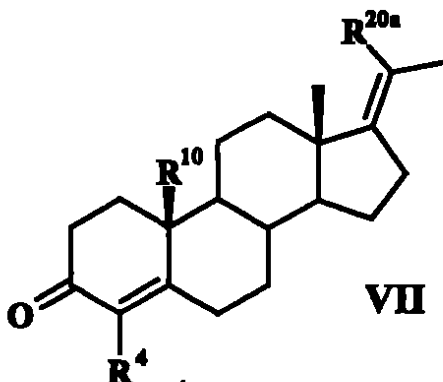
10 Es werden weiterhin 17-Methylensteroiden der allgemeinen Formel I erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Pyridin oder Triethylamin, mit einem Säurechlorid, vorzugsweise Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI umsetzt,



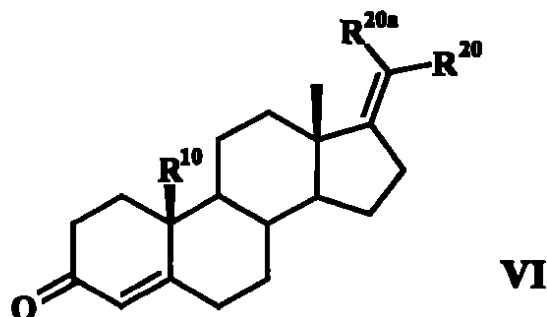
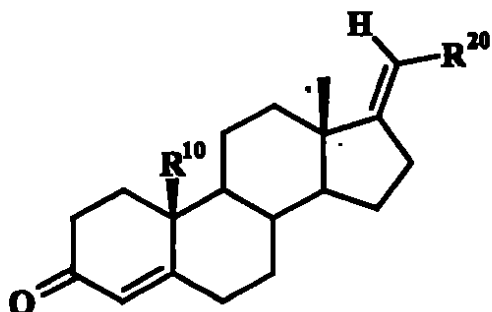
15 diese in an sich bekannter Weise einer Epoxidierung mit H_2O_2 / NaOH in einem Alkohol, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, unterwirft, das resultierende 4,5-Epoxid mit einem Nukleophil, wie einem Halogenid, wie beispielsweise Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff, oder Pseudohalogenid, wie beispielsweise Rhodanwasserstoff oder Stickstoffwasserstoff, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise DMSO oder DMPU, Dioxan oder Aceton, zu einem Halogen- bzw. Pseudohalogenhydrin öffnet und dieses dann unter katalytischer Vermittlung durch Mineralsäure, Carbonsäure oder Sulfonsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Oxalsäure oder p-Toluolsulfonsäure, in

20

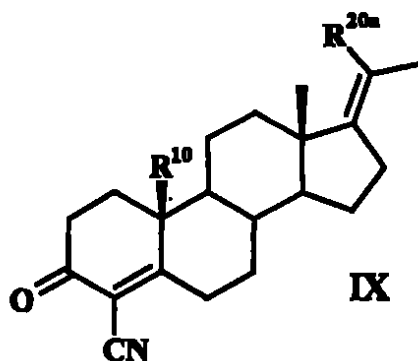
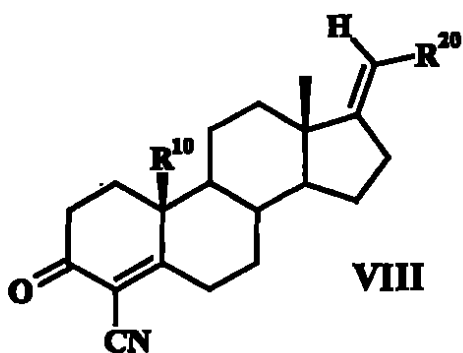
einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Aceton, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII dehydratisiert.



Schließlich können weitere 17-Methylensterole der allgemeinen Formel I erhalten werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formeln III und VI



in an sich bekannter Weise (M. Haase-Held, M. Mattis u. J. Mann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1999, 1992) mit $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4$ in Alkoholen, vorzugsweise in t-BuOH zu den 3,5-Seco-Ketosäuren umgesetzt, diese mit $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcCl}$ in die ungesättigten Lactone überführt und diese mit n-BuLi/ CH_3CN in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran (THF), zu den Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII und IX umgesetzt.



E-17-Chlormethylen-estr-4-en-3-on kann auch durch WITTIG-Reaktion mit Chlormethyltriphenylphosphoniumchlorid (S. Miyano et al., J. C. S. Chem. Comm., 446 (1978) hergestellt werden. Die isomeren 17- Cyanomethylen-estr-4-en-3-one können auch durch Carbonylolefinierung nach HORNER mit Cyanomethylendiethylphosphonat
5 oder durch PETERSON-Olefinierung mit Trimethylsilylacetonitril erhalten werden (EP-A-0 077 040 bzw. I. Ojima et al., Tetrahedron Lett. 46 (1974) 4005-4008).

Z-20-Cyano-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on wird durch PO-aktivierte Carbonylaktivierung mit 2-Diethylphosphonopropionitril synthetisiert (R. W. Freerksen et al., Journal American Chemical Society (1977) 1536).

10

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Z-17-(1')-Chlorethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on

15 A) Z-17-(1')-Chlorethyliden-estr-4-en-3-on

9,74 mmol (3,28 g) 17 β -(1')-Chlorethyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-on (siehe Verbindungen der allgemeinen Formel V) werden in 34 ml Pyridin gelöst. Unter leichter Kühlung werden unter Rühren 12,66 mmol (0,92 ml) Thionylchlorid zugetropft. Unter Schutzgas (Argon) wird ca. 1 Stunde gerührt und die Reaktionslösung anschließend in eisgekühlte,
20 verdünnte Salzsäure vom pH=3-4 gegeben. Das klebrige Fällungsprodukt wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten, neutralgewaschenen Extrakte mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das anfallende Festprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Toluol/Essigester = 95/5) und gegebenenfalls Umkristallisation aus Methanol gereinigt. Man erhält 0,6 g eines festen Produktes.

25 Fp=138-141°C; $[\alpha]_D^{20}=+104^\circ$ (CHCl₃)

B) Z-17-(1')-Chlorethyliden-4 β ,5 β -epoxy-estran-3-on

2,80 mmol (894 mg) Z-17-(1')-Chlorethyliden-estr-4-en-3-on werden in einer Mischung von 9 ml Methanol und 7,3 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zur
30 gekühlten Lösung werden nacheinander unter Rühren und Schutzgas (Argon) 6,31 mmol (0,63 ml) Wasserstoffperoxid (30%-ig) und 1,26 mmol (0,3 ml) Natronlauge (c=4 mol/l) getropft. Nach beendetem Zutropfen wird die Temperatur langsam auf Raumtemperatur gesteigert. Nach ca. 1,5 Stunden Reaktionszeit wird die Mischung auf Eiswasser gegeben und danach mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte

werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 926 mg eines hellgelben Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}/\delta$ (CDCl_3 /ppm) 0,94(18-H), 1,99(21-H), 3,04(4-H)

5 **C) Z-17-(1')-Chlorethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on**

2,71 mmol (896 mg) Z-17-(1')-Chlorethyliden-4,5,5-epoxy-estran-3-on werden in 25 ml 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU) gelöst und langsam 26,54 mmol (2,2 ml) Salzsäure (37%-ig) zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren unter Schutzgas (Argon) wird die Reaktionslösung auf eisgekühlte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, die Fällung abgesaugt und schließlich im Exsikkator mit Kaliumhydroxid getrocknet. Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Toluol/Essigester = 99/1) und anschließende Umkristallisation aus Methanol/Aceton erhält man 353 mg festes Produkt.

Fp=182-185°C; $[\alpha]_D^{20}=+137^\circ$ (CHCl_3)

15 **Beispiel 2**

Z-17-(1')-Bromethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on

Ausgehend vom 17 β -(1')-Bromethyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-on (siehe Verbindungen der allgemeinen Formel V) wird analog zum 17 β -(1')-Chlorethyl-estr-4-en-3-on Z-17-(1')-Bromethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on erhalten.

Fp=164-173°C; $[\alpha]_D^{20}=+138^\circ$ (CHCl_3)

Beispiel 3

E-17-Chlormethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on

25 **A) E-17-Chlormethylen-estr-4-en-3-on**

18,27 mmol (5,9 g) 17 α -Chlormethyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-on werden in 60 ml Pyridin gelöst. Unter leichter Kühlung werden unter Rühren 21,9 mmol (1,56 ml) Thionylchlorid zugetropft. Unter Schutzgas (Argon) wird ca. 1 Stunde gerührt und die Reaktionslösung anschließend in eisgekühlte, verdünnte Salzsäure vom pH=3-4 gegeben. Das klebrige Fällungsprodukt wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten, neutralgewaschenen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das anfallende Festprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent: n-Hexan/Essigester = 85/15) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man 1,6 g Produkt.

Fp=143-146°C; $[\alpha]_D^{20}=+20^\circ$ (CHCl₃)

B) E-17-Chlormethylen-4ξ,5ξ-epoxy-estran-3-on

3,93 mmol (1,2 g) E-17-Chlormethylen-est-4-en-3-on werden in einer Mischung von 12 ml Methanol und 10 ml Methylenchlorid unter Schutzgas (Argon) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zur gekühlten Lösung werden nacheinander unter Rühren 9,2 mmol (0,94 ml) Wasserstoffperoxid (30%-ig) und 1,65 mmol (0,4 ml) Natronlauge (c=4 mol/l) zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird die Temperatur langsam auf Raumtemperatur gesteigert. Nach ca. 1,5 Stunden Reaktionszeit wird die Mischung auf Eiswasser gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 1,1 g eines weißen, klebrigen Schaums.

¹H-NMR/ δ (CDCl₃/ ppm) 0,87(18-H), 3,04(4-H), 5,70(20-H)

C) E-17-Chlormethylen-4-chlor-est-4-en-3-on

3,42 mmol (1,1 g) E-17-Chlormethylen-4ξ,5ξ-epoxy-estran-3-on werden in 26 ml DMPU gelöst und langsam 33 mmol (2,74 ml) Salzsäure (37%-ig) zugetropft. Nach 1 Stunde wird die Reaktionslösung auf eisgekühlte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, die Fällung abgesaugt und im Exsikkator über Kaliumhydroxid getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man 760 mg weiße Kristalle.

Fp=182-194°C; $[\alpha]_D^{20}=+63^\circ$ (CHCl₃)

Beispiel 4

E-17-Brommethylen-4-chlor-est-4-en-3-on

Ausgehend vom E-17-Brommethyl-17β-hydroxy-est-4-en-3-on (siehe Verbindungen der allgemeinen Formel II) wird analog zum 17α-Chlormethyl-17-hydroxy-est-4-en-3-on E-17-Brommethylen-4-chlor-est-4-en-3-on erhalten.

Fp=169-176°C; $[\alpha]_D^{20}=+45^\circ$ (CHCl₃)

36
153

REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

**Certificación de Prioridad
sobre la presentación de una solicitud de patente**

No. de referencia: 100 43 846.6

Fecha de solicitud: 04 de Septiembre del 2000

Solicitante/Propietario: Jenapharm GmbH & Co. KG,
Jena/Alemania

Título: 17-metilenesteroides, procedimiento
para su preparación y composiciones
farmacéuticas que contienen estos
compuestos

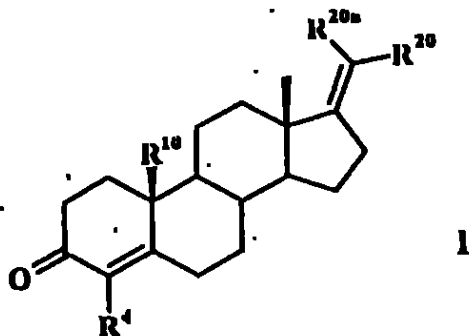
Clas. Int. de Patentes: C 07 J, A 61 K, C 12 N

Los documentos adjuntos son una copia fiel y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente

Munich, 20 de Marzo del 2003
Oficina Alemana de Patentes y Marcas
El Presidente
Por encargo: Wallner
(Firma y Sello Oficial)

Reivindicaciones

1. 17-metilenesteroides de la fórmula general I



en donde

R^4 representa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno,

R^{20} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C-1-4-alquilo de cadena lineal o ramificado,

R^{20} y R^{20a} independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno, un grupo C-1-4-alquilo de cadena lineal o ramificado o un grupo hidrox-C-1-4-alquilo de cadena lineal o ramificado, o bien

uno de los radicales R^{20} y R^{20a} significa un átomo de hidrógeno, un grupo C-1-4-alquilo de cadena lineal o ramificado o un grupo hidrox-C-1-4-alquilo de cadena lineal o ramificado y el otro radical significa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

2. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^4 representa un átomo de cloro o un átomo de bromo o un grupo ciano.

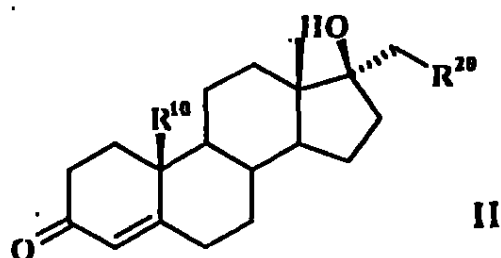
3. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, caracterizados porque uno de los radicales R^{20} y R^{20a} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y el otro radical significa un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo azido, un grupo ciano o un grupo tiocianato o hidroximetilo.

4. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizados porque R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

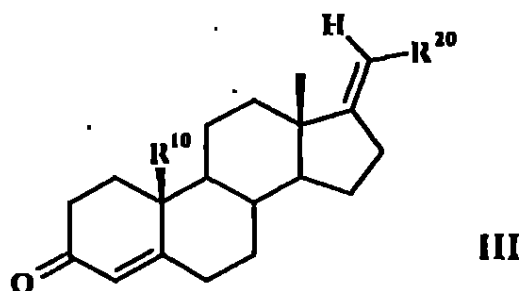
5. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, a saber:

- 1) E-17-clormetilen-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 2) E-17-cianometilen-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 3) Z-17-clormetilen-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 4) Z-17-(1')-cianoetiliden-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 5) Z-17-etiliden-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 6) E-17-etiliden-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 7) E-17-bromometilen-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 8) Z-17-cloretiliden-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 9) Z-17-bromoetiliden-4-clor-estr-4-en-3-ona,
- 10) E-17-clormetilen-4-ciano-androst-4-en-3-ona,
- 11) E-17-clormetilen-4-clor-androst-4-en-3-ona,
- 12) E-17-(2')-hidroxietiliden-4-clor-estr-4-en-3-ona, y
- 13) Z-17-(2')-hidroxietiliden-4-clor-estr-4-en-3-ona.

6. Procedimiento para la preparación de 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{20a} significa un átomo de hidrógeno, procedimiento caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

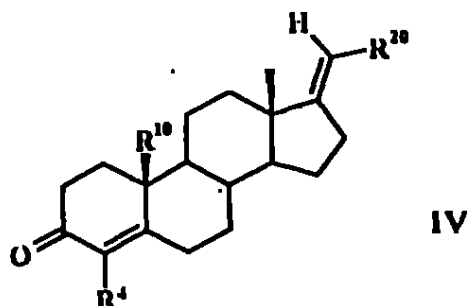


se hace reaccionar en un disolvente aprótico con un cloruro ácido para obtener un 17-metilenesteroide de la fórmula general III



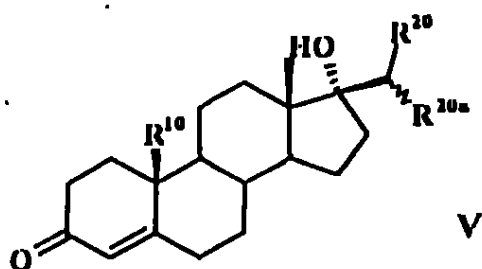
con $H_2O_2/NaOH$ que genera 4,5-epóxido, y luego éste se abre en

un disolvente aprótico dipolar con un reactivo nucleófilo, el cual se deriva de un átomo de halógeno o de un pseudohalógeno, para obtener una halogenohidrina o una pseudohalogenohidrina y eventualmente se hace reaccionar con ácido mineral, ácido carbónico o ácido sulfónico en un disolvente prótico o aprótico bajo hidratación para producir un compuesto de la fórmula general IV

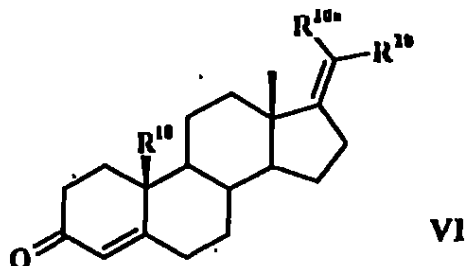


en donde R^4 representa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, para lo cual R^{10} presenta el significado indicado en la reivindicación 1 y R^{20} significa un grupo C-1-4-alquilo o un grupo hidroxí-C-1-4-alquilo, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

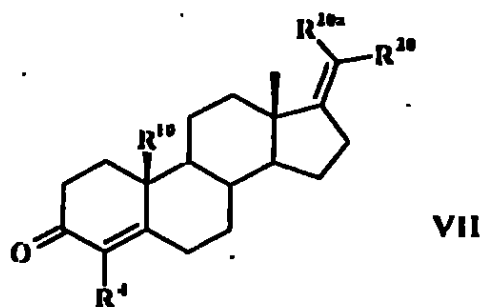
7. Procedimiento para la preparación de 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general V



se hace reaccionar en un disolvente aprótico con un cloruro de ácido para obtener un metilenesteroide de la fórmula general VI



c n $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ que genera 4,5-epóxido, y luego éste se abre en un disolvente aprótico dipolar con un reactivo nucleófilo, el cual se deriva de un átomo de halógeno o de un pseudohalógeno, para obtener una halogenohidrina o una pseudohalogenohidrina y eventualmente se hace reaccionar con ácido mineral, ácido carbónico o ácido sulfónico en un disolvente prótico o aprótico bajo hidratación para producir un compuesto de la fórmula general VII



en donde R^4 representa un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, para lo cual R^{10} presenta el significado indicado en la reivindicación 1, R^{20} significa un grupo C-1-4-alquilo o un grupo hidroxí-C-1-4-alquilo, y R^{20a} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

8. Composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un 17-metilenesteroide de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 5, eventualmente junto con sustancias auxiliares y vehículos farmacéuticamente compatibles.

9. 17-metilenesteroides de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como sustancias terapéuticas activas.

10. Uso de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento de enfermedades de la próstata, alopecia de tipo masculino, acné e hirsutismo, para la anticoncepción en hombre y mujer y/o para la inhibición de la 5α -reductasa.

152 41
158

Supervisión y Control
Radicación : 00018259 00000001 Folio: 41
Fecha auto: 2003-05-27
Trámite : 011 PCT-PATEN 379 Fide Incei 329 COMPLETA
Dependencia: 2000 DIVISION DE MANEJO DE ACTIVOS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 37,358
FECHA : MAYO 27 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11724165	27/05/2003	1,983,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
	TOTAL :	\$ 112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
JENAPHARM GMBH & Co. KG

Oficio N° 8704

ASUNTO:	Radicación N°	03-18359
	Solicitud internacional	PCT/EP01/09943
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil, teniendo en cuenta que en él no se indica la persona natural que lo otorga, ni en que calidad actúa. Adicionalmente en la traducción allegada relacionada con los representantes legales de la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG., si bien se establece que ellos son los representantes de la misma, allí no se confiere poder al doctor Gustavo Hollmann Restrepo para actuar a nombre de ella como representante legal o apoderado en Colombia.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

17 OCT. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____ Carrera 18 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

202047

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia