

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

33 018359 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02018359 00000000
Fecha (MM/AA): 2002-03-04 15:46:46
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCT 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 115

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)

Nombre: JENAPHARM GMBH & CO. KG

Dirección: Schott-Strasse 15
07745 Jena, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Jena, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección: Cra. 11A No. 94-76-Of. 308

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④ INVENTOR (ES) (72)

Nombre: MENZENBACH, Bernd

Dirección: Ilufelandweg 9.

Nacionalidad o Domicilio 07743 Jena, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/09943

Fecha Agosto 29 de 2001

Publicación Internacional No. WO 02/019971 A1

Fecha Marzo 14 de 2002

⑥ Título (54) "17-PETILEN ESTEROIDES 4 HALOGENADOS, METODO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS".

⑦ Clasificación Internacional (51) C07J 13/00 A61K 31/56.

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Alemania

Septiembre 4, 2000

100 43 846.6

⑨ Comprobante de pago No. 14,694

Fecha Febrero 27 de 2002

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 12x12.
- ☐ 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 Reporte de búsqueda internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

[illegible]

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE:**FIRMA**

cc

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
ELGER, Walter ✓	Schorlemmerallee 12b,	14195 Berlin, Alemania
DROESCHER, Peter ✓	Lessingstrasse 7,	99425 Weimar, Alemania
HILLISCH, Alexander ✓	Herderstrasse 28,	07743 Jena, Alemania
KAUFMANN, Günter ✓	Schillbachstrasse 41,	07743 Jena, Alemania
SCHWEIKERT, Hans-Udo ✓	An den Eichen 28	53125 Bonn, Alemania
MÜLLER, Gerd ✓	Magdelstieg 132	07745 Jena, Alemania

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03018359 00000000

Folios: 115

NIT : 80(Fecha (MM): 2003-03-04 15:46:46

Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 14,694
FECHA : FEBRERO 27 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

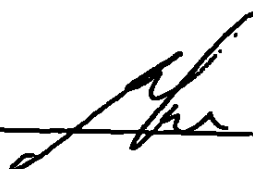
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7036361	27/02/2003	482,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PODER GENERAL

JENAPHARM GMBH & CO. KG

domiciliado en

OTTO-SCHOTT-STRASSE 15

07745 JENA, Alemania

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliados en Bogotá, República de Colombia, con dirección Cra: 11A No: 14-76 - Of: 308

de la misma ciudad, como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, tomar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Dado y firmado en

Sello de la firma

GENERALVOLLMACHT

JENAPHARM GMBH & CO. KG

wohnhaft in

OTTO-SCHOTT-STRASSE 15

07745 JENA, Deutschland

bestellt

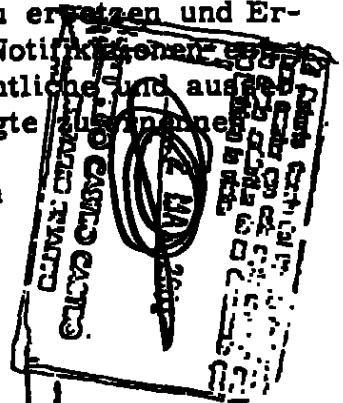
Gustavo Hollmann Restrepo

wohnhaft in Bogotá, Republik Kolumbien,

dortselbst, als seine Repräsentanten mit der speziellen ausreichenden Generalvollmacht um von den administrativen, juristischen und polizeilichen Aemtern und Behörden, in erster und zweiter Instanz, Erfindungspatente, Registrierung von Warenzeichen und Modellen industriellen Charakters, von Firmennamen und Bildmarken ebenso wie von Uebertragungen, Erweiterungen, Erneuerungen, Namensänderungen, Ausbeutungslizenzen und Gebrauchslizenzen, die sich auf die letzteren beziehen, zu erhalten, zu welchem Zweck er sie ermächtigt, vor den erwähnten Behörden alle für den beabsichtigten Zweck notwendigen Schritte zu unternehmen, Ansuchen zu richten, Beschreibungen, Ergänzungen zu verfassen, Proteste, Erklärungen, Rekurse und Reklamationen zu erheben, die Anwendung von Massnahmen betreffend Kautionen zu verlangen, in unserem Namen und aufgrund unserer Repräsentation die Zession der Erfindungsrechte und der Patentrechte der Erfindung zu akzeptieren, die uns von irgendeiner Seite gemacht würde, alle Steuern, Quoten und Zahlungen zu tätigen, die das Gesetz vorschreibt, alle Dokumente und Erträge anzunehmen und die diesbezüglichen Bestätigungen auszustellen, alle anderen Vorschriften zu erfüllen und schliesslich alle Massnahmen zutreffen, die wir zum Schutz unserer Interessen für notwendig halten, und im Falle von Einsprüchen sowohl als Kläger als Beklagte zu intervenieren mit allen übrigen juristischen Vollmachten. Diese Vollmacht umfasst ausserdem das Recht, zu empfangen, Abstand zu nehmen, auf Kompromisse einzugehen, Verpflichtungen einzugehen, zu ersetzen und Ersetzungen zu widerrufen, Notifikationen entgegenzunehmen und gerichtliche und aussergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen.

Abgefasst und bestätigt in

Gesellschaftsstempel



Handwritten signature

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los días del mes de 19
comparecí personalmente ante mi,
Notario Público

a quien(es) doy fé de conocer y me
consta que es (son) la(s) persona(s)
descrita (s) y firmante(s) del docu-
mento que precede, declarando ante
mi que otorga(n) el mismo para los
fines y propósitos que en él se
expresan.

El Notario Público

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que
la firma que antecede y dice

es auténtica; que el signatario desem-
peña actualmente el cargo de

de

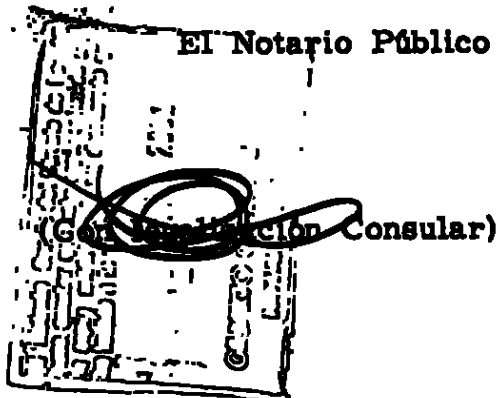
que tiene facultad para otorgar este
poder; y que dicha compañía está
domiciliada en

y actualmente existe y está organizada
de acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan
por haber examinado los documentos
respectivos y de todo ello da fé.

Dado y firmado en

El Notario Público



NOTARIELLE ERKLÄRUNG

(Individuell)

Am (Datum) erschein(en) persö-
vor mir, dem Oeffentlichen Notar

den (die) ich erkläre zu kennen und von de
(denen) ich feststelle, dass er (sie) die
Person ist (Personen sind), die in dem vo-
hergehenden Dokument beschrieben ist (s
und die dieses Dokument unterzeichnet
(unterzeichnen); wobei diese Person (en)
erklärt (erklären), dass sie diese Unterschr-
zu dem Zweck und den Absichten gibt (geb-
die in dem Dokument ausgedrückt sind.

Der Oeffentliche Notar

(Gesellschaften)

Der unterzeichnete Notar beglaubigt, dass
die vorausgehende Unterschrift und die be-
sagt

authentisch ist; dass der Gefertigte gegen-
wärtig die Stellung eines

in

einnimmt und ermächtigt ist, diese Vollmachi
zu erteilen; dass die erwähnte Gesellschaft
sich in

befindet, gegenwärtig existiert und den Ge-
setzen entsprechend konstituiert ist, die
folgendermassen lauten

Er erklärt, dass die vorausgehenden Daten
richtig sind und dass er die diesbezüglichen
Dokumente geprüft hat, was er hiermit be-
zeugt.

Abgefasst und bestätigt in

Der Oeffentliche Notar

(Mit Legalisierung des Konsulates)

UR-
State
SS
City

On t
appe
Co.

1.

bc

l.

s

c

126
G
persön
von de
die
iem vor
ist (si
hnet
(en)
tersch
st
sind.
ar
t, dass
ie be-
egen-
llmach
chaft
Ge-
e
Sello

Nr. 898 / 2000

State of Thüringen)
SS
City of Jena)

Freistaat Thüringen)
SS
Stadt Jena)

On the 19th day of September, 2000 personally
appeared before me at Jenapharm GmbH &
Co. KG in 07745 JENA, Otto-Schott-Str. 15

Am 19. September des Jahres 2000 erschien vor
mir in den Geschäftsräumen der Jenapharm
GmbH & Co. KG in 07745 Jena, Otto-Schott-Str. 15

1. Herr Prof. Dr. Michael OETTEL,
geb. am: 24. 03. 1936

2. Herr Holger LEHMANN
geb. am: 21. 12. 1949

both with business residence at / beide geschäftsansässig: Otto Schott Str. 15, JENA

both personally known to the undersigned

beide dem Notar von Person bekannt.

I, as Notary Public, certify that above named persons per-
sonally acknowledged before me that they executed exe-
cuted their signature on the reverse page of this document.

Als öffentlicher Notar bestätige ich hiermit, daß vorbe-
zeichnete Personen anerkannten, das umseitige Doku-
ment persönlich unterschrieben zu haben.

In accordance with Sec. 21 of the Federal Regulation
relating to the practice of Notaries Public, I have by
certify, that -

Gemäß § 21 Bundesnotarordnung bescheinige ich,
der Notar, aufgrund der von mir heute eingesehenen
Handelsregisterauszüge, nämlich

based on the certified copy (issued by the County
Court of GERA / Thüringen), dated : September 09
1999 of the commercial register - File No.: HR A 1386
for Jenapharm GmbH & Co. KG

des vom Registergericht GERA beglaubigten Handelsre-
gisterauszuges vom 09. 09. 1999 zu H R A 1386
(für die Jenapharm GmbH & Co. KG)

Prof. Dr. Michael OETTEL and Holger LEHMANN
are - jointly - authorized to represent the company
Jenapharm GmbH & Co. KG - in their capacity as
authorized signatories - (Prokuristen) and that they
signed the aforementioned document in their capacities
as authorized signatories (Prokuristen).

daß die Herren Prof. Dr. Michael OETTEL und
Holger LEHMANN die Jenapharm GmbH & Co. KG
als gemeinsam vertretungsberechtigte Prokuristen zu
vertretungsberechtigt sind und daß die Herren
Prof. Dr. OETTEL und Holger LEHMANN das vor-
vorbezeichnete Dokument unterschrieben in ihrer
Eigenschaft als Prokuristen.

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

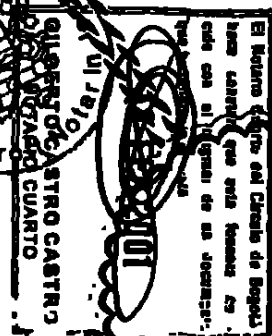
Zum Zeichen dafür habe ich dies Dokument
unterschrieben und mit meinem Amtesiegel
versehen am vorbezeichneten Datum.

Jena, September 19, 2000

Jena, den 19. September, 2000

Rudolf W. R.

Notary Public - Notar
Saalbahnhofstr. 10, 07743 JENA / Germany



Zwischenbeglaubigung

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des

Notars Herrn Rüdiger Trott

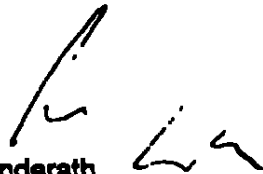
(Amtsbezeichnung, Name)

in Jena und die Echtheit des beigedruckten Dienststempels (Dienstsiegels) werden
hiermit bestätigt.

Zugleich wird bescheinigt, dass der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Aktenzeichen: 910 E1 - 125/00

Gera, den 25.09.2000

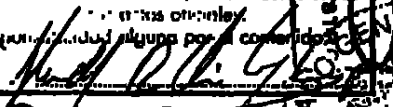

Granderrath
Präsident des Landgerichts

(Ort, Datum, Unterschrift, Name und Amtsbezeichnung,
Dienststempel bzw. Dienstsiegel)*



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, Octubre 30/2000 No. 263

El suscrito Cónsul Gen. de Colombia CERTIFICA
Que Gr. Granderrath que aparece en el
presente, Presidente del Tribunal
las funciones Regional de Gera-Münster
y que ha ...
El Consol no assume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.


Howell Ricardo Guimbo
Segundo Secretario de R. E. C.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES

Veintidos dolares 22.00 USD

El Notario Castro en el Cuadro 3.º de Bogotá
hace constar que José Ignacio acun-
ado con el número de la
que ha pasado a la...

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

476680

Procedimiento
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

PROSEGUENTE
RESPONSABILIDAD DEL ESTADO

2000 NOV 22 11:21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Registro Notarial No. 698/2000

Estado de Thuringen, Ciudad de Jena

El día 19 de Septiembre del 2000 comparecieron personalmente ante el suscrito Notario en el domicilio de la compañía Jena-pharm GmbH & Co. KG en 07745 Jena, Otto-Schott-Str. 15, el

1. Sr. Prof. Dr. Michael Oetel, nacido el 24.03.1939, y
 2. Sr. Holger Lehmann, nacido el 21.12.1949,
- ambos con domicilio comercial: Otto Schott Str. 15, Jena, y conocidos personalmente por el suscrito Notario.

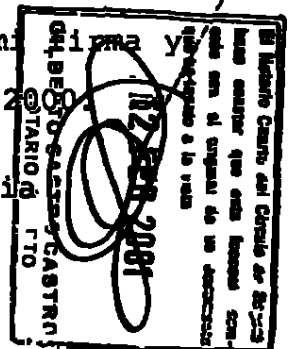
Yo, como Notario Público, certifico que las personas mencionadas arriba reconocieron en mi presencia que ellos ejecutaron las firmas que aparecen al dorso de este documento.

De conformidad con el Artículo 21 de la Disposición Notarial y luego de haber revisado personalmente la copia autenticada del Registro Comercial HRA 1386 del Juzgado Municipal de Gera correspondiente a la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG fechada el 9 de Septiembre de 1999, certifico que:

Los Señores Prof. Dr. Michael Oetel y Holger Lehmann en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía y que ellos firmaron el documento adjunto en su calidad de signatarios autorizados.

En testimonio de lo cual yo he colocado aquí abajo mi firma y mi sello oficial el día de hoy, 19 de Septiembre del 2000.

Rüdiger Trott, Notario Público en Jena/Alemania
Firma y Sello Oficial)



------(continúa en la 2ª página)-----

Legalización

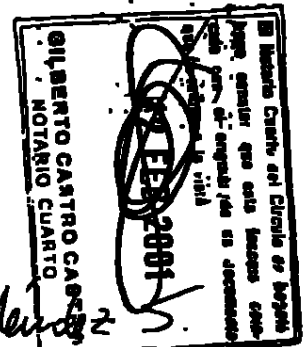
Se confirma la autenticidad de la firma que aparece arriba, perteneciente al Notario Señor Rüdiger Trott en Jena y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Registro No. 910 El - 125/00

Gera, 25.09.2000

Granderath, Presidente del Tribunal Regional de Gera/Thuringen
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del inglés fue legalizado bajo el sello No. 476680 el 22 de Noviembre del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



M. Méndez
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Ases. 911 de Mayo 1988 MINJURITICIA

El Notario Castro Castro, en el Distrito de Bogotá, D.C.,
ha sido designado como Notario Cuarto.
Este documento es válido para el ejercicio de las funciones
que le corresponden.
12 FEB 2011
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

384531
Cuya firma aparece en el
documento respalda
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 NOV 27 A 9 28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Bestätigung / Certificate

Ich, Rüdiger TROTT, Notar
in J E N A / Bundesrepublik Deutschland
bestätige hiermit ,

I, Rüdiger T R T T, Notary
in J E N A / Federal Republic of Germany ,
hereby certify :

daß die Firma Jenapharm GmbH & Co. KG als Kommanditgesellschaft gesetzmäßig begründet wurde , fortbesteht übereinstimmend mit den Gesetzen der Bundesrepublik Deutschland , insbesondere den im erwähnten Land geltenden Vorschriften des Handelsgesetzbuches und Bürgerlichen Gesetzbuches ;

daß die genannte Firma Rechtsfähigkeit besitzt insoweit, als sie unter ihrer Firma Rechte und Verpflichtungen erwerben , sowie klagen und verklagt werden kann .

Ferner beglaubige ich, daß die Generalvollmacht (PODER GENERAL) vom 19. September 2000 zur Ur.Nr.: 698 / 2000 , unterschrieben von Herrn Prof. Dr. Oettel und von Herrn Holger LEHMANN namens der Jenapharm GmbH & Co. KG - als Prokuristen - gemäß dem Gesellschaftsvertrag sowie den einschlägigen Gesetzen der Bundesrepublik Deutschland volle Rechtsgültigkeit besitzt .

Diese Beglaubigung beruht auf meiner persönlichen Prüfung des Gesellschaftsvertrages der Firma (Jenapharm GmbH & Co. KG) , der einschlägigen Gesetze , des beglaubigten Handelsregistrauszuges beim Amtsgericht GERA vom 08. Januar 2001 , der bezeugt, daß gemäß dem Register die Gesellschaft existiert und der bezeugt, daß die Herren Prof. Oettel und Lehmann als Prokuristen zusammen vertretungsberechtigt sind.

that the company Jenapharm GmbH & Co. KG has been formed as Limited Partnership in accordance with the statutes / law of the Federal Republic of Germany , in particular with the applicable law of the Commercial Code (HGB) and the Civil Code (BGB) ;

that the mentioned company has the legal capacity to enter into obligations and to acquire rights as such company and to be able to sue or to be sued under its name .

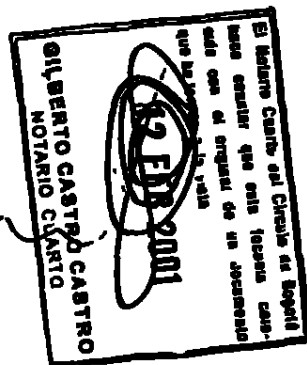
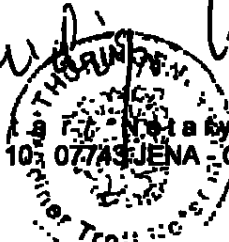
I furthermore certify that the General Power of Attorney (PODER GENERAL) of September 19 , 2000 (Ur.- Nr.: 698 / 2000) , signed by Prof. Dr. Oettel and by Mr. Holger LEHMANN for Jenapharm GmbH & Co. KG - in their respective capacities as authorized signatories (Prokuristen) - according to the statutes of the company and according to the laws of the Federal Republic of Germany is legally valid .

This certificate is based upon my personal review of the applicable statutes , of the statutes of the company (Jenapharm GmbH & Co. KG) and of the certified copies of the extracts of the Commercial Register , dated January 8 , 2001, certifying the existence of the company in the records of the Commercial Register and proving that Mrs. Oettel and Lehmann are authorized signatories , jointly authorized to represent the company .

Jena, den 09. Januar 2001

Jena , January 9 , 2001

Öffentlicher Notar / Notary Public
Saalbahnhofstr. 10 07749 JENA - Germany



Zwisch nbeglaubigung

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des

Notars Herrn Rüdiger Trott

(Amtsbezeichnung, Name)

in Jena und die Echtheit des beigedruckten Dienststempels (Dienstsiegels) werden
hiermit bestätigt.

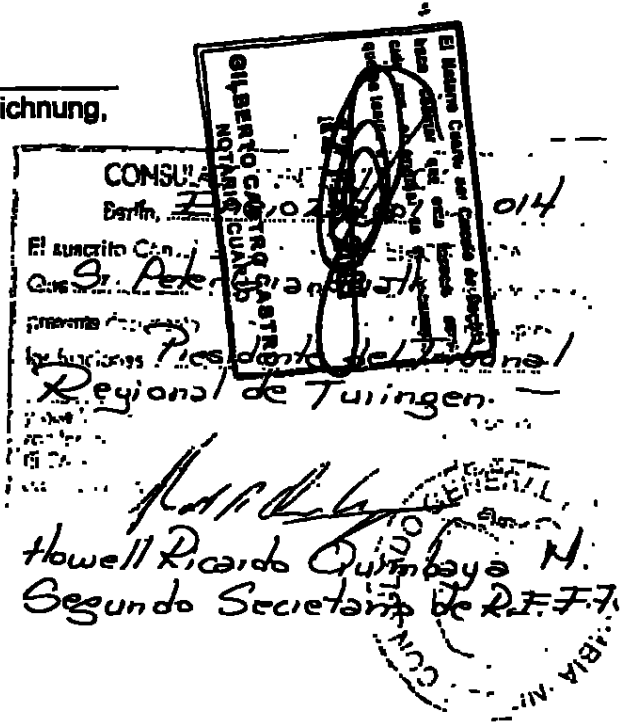
Zugleich wird bescheinigt, dass der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Aktenzeichen: 910 E1 - 5/01

Gera, den 11.01.2001

/ Peter Grandefath
Präsident des Landgerichts

(Ort, Datum, Unterschrift, Name und Amtsbezeichnung,
Dienststempel bzw. Dienstsiegel)



(Veintidos Dolares 22.00 USD)

El Notario Castro del Libro de Registra
hace constar que esta fotocopia con-
cide con el original del documento
que he firmado a la fecha
12 FEB 2001
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
31/1/01
Firma
COPIA DE LA FOTOCOPIA
DEL DOCUMENTO ORIGINAL
LAS FUENTES

CU SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 FEB 18 PM 59
DIRECCION NACIONAL
DE REGISTRO Y CATASTRO

11

[Traducción Oficial del Alemán]

Certificado

Yo, Rüdiger TROTT, Notario en Jena, República Federal de Alemania, certifico mediante este documento

que la compañía Jenapharm GmbH & Co. KG fue fundada y existe actualmente como una sociedad comanditaria de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania, en particular de conformidad con las disposiciones vigentes del Código de Comercio y del Código Civil Alemanes;

que la mencionada compañía posee capacidad legal para contraer obligaciones y adquirir derechos y para demandar y ser demandada bajo tal razón social.

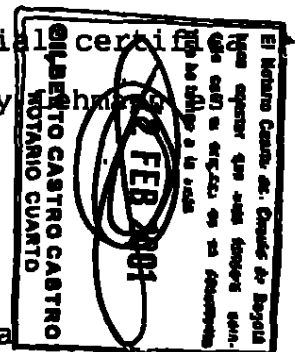
Certifico además que el PODER GENERAL fechado el 19 de Septiembre del 2000 (Registro Notarial No.: 698/2000) firmado por el Prof. Dr. Oettel y por el Sr. Holger LEHMANN en nombre de Jenapharm GmbH & Co. KG en sus calidades de signatarios autorizados (Apoderados) de conformidad con los estatutos de la compañía y de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania es legalmente válido.

Este certificado se basa en mi revisión personal del Contrato de Sociedad de la compañía (Jenapharm GmbH & Co. KG), de las leyes relevantes, del extracto autenticado del Registro Comercial del Juzgado Municipal de Gera fechado el 8 de Enero del 2001, el cual de acuerdo con el Registro Comercial certifica que la compañía existe y que los Señores Oettel y Lehmann son tan autorizados para representarla conjuntamente.

Jena, 9 de Enero del 2001

Rüdiger TROTT, Notario Público en Jena

(Firma y Sello Oficial)



Legalización

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Señor Rüdiger Trott en Jena y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

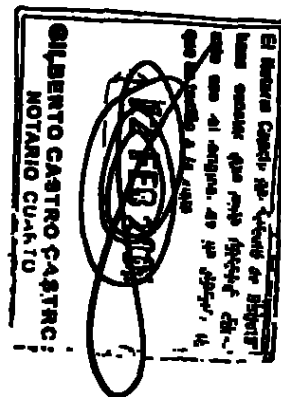
Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Número de referencia: 910 El - 5/01

Gera, 11.01.2001

Peter Granderath, Presidente del Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 31162 el día 8 de Febrero del 2001 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.




ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2493 Minjusticia



408380
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE JEFES

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

2001 FEB - 9 4 30

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/019971 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J 13/00,
A61K 31/56, 31/57, A61P 5/28, 5/34

(74) Anwalt: JENAPHARM GMBH & CO. KG; Cramer,
Eva-Maria, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09943

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AU, BA, BB,
BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD,
GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS,
MA, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. August 2001 (29.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 43 846.6 4. September 2000 (04.09.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-
Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MENZENBACH,
Bernd [DE/DE]; Hufelundweg 9, 07743 Jena (DE).
ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemmerallee 12b, 14195
Berlin (DE). DROESCHER, Peter [DE/DE]; Less-
ingstrasse 7, 99425 Weimar (DE). HILLISCH, Alexander
[DE/DE]; Herderstrasse 28, 07743 Jena (DE). KAUF-
MANN, Günter [DE/DE]; Schillbuchstrasse 41, 07743
Jena (DE). SCHWEIKERT, Hans-Udo [DE/DE]; An den
Lichen 28, 53125 Bonn (DE). MÜLLER, Gerd [DE/DE];
Mugdelstieg 132, 07745 Jena (DE).

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 8. August 2002

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 32/2002 vom 8. August 2002, Sec-
tion II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 4-HALOGENIERTED 17-METHYLENE STEROIDS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHAR-
MACOLOGICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: 4-HALOGENIERTE 17-METHYLENSTEROIDE, VERFAHREN ZU IHREN HERSTELLUNG UND DIESE
VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to 17-Methylene steroids. Method for the production thereof and pharmaceutical compositions
containing these compounds. The inventive compounds have an active profile with a hybrid character of such that they act as in-
hibitors of the 5 α -reductase and, at the same time, as gestagens. Said compounds are thus suited for treating medical disorders that,
in men and women, are a result of an increased androgen level in certain organs and tissues. The inventive compounds combined
with other hormonal substances such as estrogen, testosterone or a potent androgen are suited as contraceptives for women and men.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 17-Methylensteroiden, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen ent-
haltende 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. Sie eignen sich daher zur Behand-
lung 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 erfin-
dungsgemäßen Verbindungen geeignet als Kontrazeptiva für die Frau und für den Mann.

WO 02/019971 A1

4-HALOGENIERTE 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

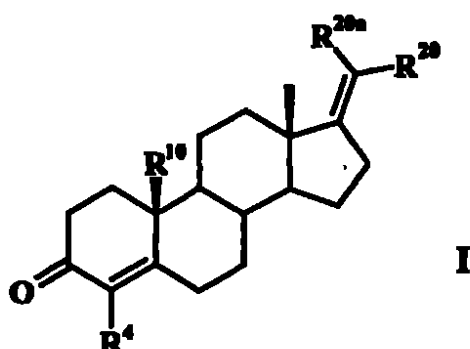
Bei der Frau können erhöhte Spiegel an 5 α -Dihydroprogesteron zu schweren Störungen der Befindlichkeit beim prämenstruellen Syndrom beitragen. Diese Störungen können durch Hemmung der 5 α -Reduktase ebenfalls günstig beeinflußt werden. Das gleichzeitige Vorliegen einer gestagenen Wirkung führt beim 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 antiandrogenen 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 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Verbindungen bereitzustellen, die als Inhibitoren der 5 α -Reduktase und gleichzeitig als Gestagene wirken.

Diese Aufgabe wird gelöst durch 17-Methylensteroiden der allgemeinen Formel I



worin

R^4 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen steht,

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

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

10 Halogenatom oder ein Pseudohalogen bedeutet.

R^4 kann neben einem Wasserstoffatom ein Halogenatom, wie ein Fluor-, Chlor-, Brom-
 oder Iodat, oder ein Pseudohalogen, wie eine Cyanat-, Rhodanid-, Cyan- oder
 Azidgruppe, bedeuten, wobei ein Bromatom oder eine Cyanogruppe bevorzugt sind und
 15 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
 sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl sind. Bevorzugt
 20 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
 25 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 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 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-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.

Am stärksten bevorzugt sind die folgenden Verbindungen:

- 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-20-Cyano-4-chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on,
- 5) Z-4-Chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on,
- 6) E-4-Chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on,
- 7) E-17-Brommethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
- 8) Z-20-Chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on,
- 9) Z-4,20-Dichlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on,
- 10) Z-20-Brom-4-chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on,
- 11) E-17-Chlormethylen-4-cyano-androst-4-en-3-on,
- 12) E-17-Chlormethylen-4-chlor-androst-4-en-3-on,
- 13) E-21-Hydroxy-4-chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on und
- 14) Z-21-Hydroxy-4-chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-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 zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg - 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg - 1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 800 mg, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich. [Sind Dosisangaben in Ordnung oder sollen sie besser weggelassen werden?]

15

Eine Doseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 200 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I.

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.

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, Baumwollsamensamenöl, 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, Ethylenvinylacetat, 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
5 Liposomen verkapselt werden.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die folgenden Indikationen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen ein Wirkprofil mit Hybridcharakter. Sie
10 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, wie beispielsweise ... [Beispiele] sind. Bei der Frau können erhöhte Spiegel an 5 α -Dihydroprogesteron zu schweren Störungen der Befindlichkeit beim prämenstruellen Syndrom beitragen.
15 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
20 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
25 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.

30 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 conjugierte 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, 1985; 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 Testosteron bzw. einem starken Androgen verwendet werden, wobei Beispiele für ein starkes Androgen die folgenden Verbindungen sind: [Beispiele]

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

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
5 **Tracer: 3H-ORG 2058/ Inkubationsbedingungen 0-4°C; 18h**
Referenzsubstanz: Progesteron=100%

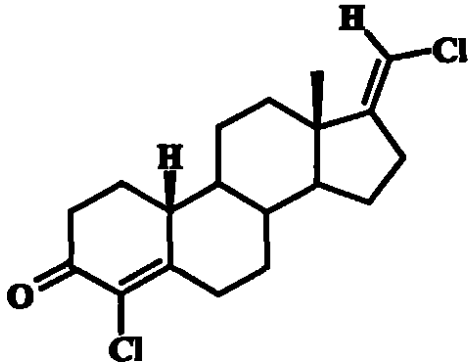
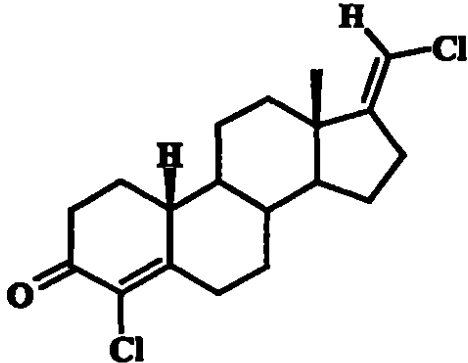
Verbindung	IC ₅₀ (nM)	PR Progesteron=100%
(1) 	250	60

Tabelle 2: In vivo-Daten zur gestagenen Aktivität
10 **Graviditätserhaltungstest Maus nach s.c. Applikation**

Verbindung	Dosierung Mg/Tier/Tag s.c.	Rate der erhaltenen Gravitäten
(1) 	1,0 0,1	5/5 0/5

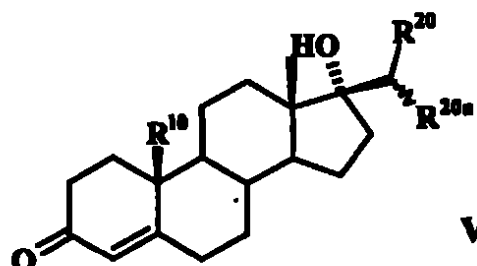
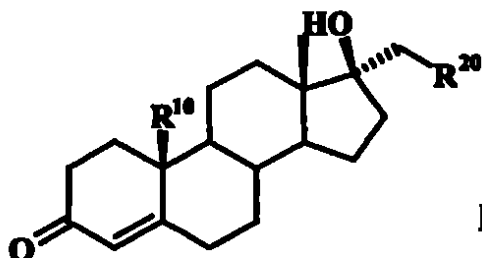
Die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Daten belegen das Wirkprofil mit Hybridcharakter der erfindungsgemäßen Verbindungen, die als Inhibitoren der 5 α -Reduktase und als Gestagene wirken [die aufgeführten Tests sind dem Fachmann geläufig?].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen ferner Zwischenprodukte zur Synthese weiterer pharmakologisch hochwirksamer Steroidprodukte dar.

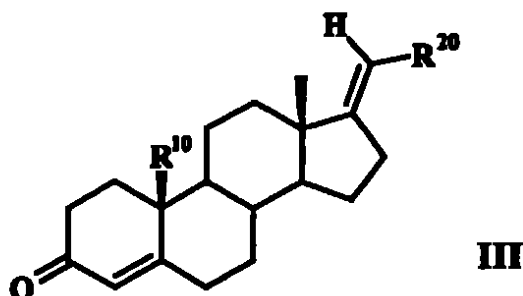
[Ausgangsmaterialien sind bekannt?].

5

Die erfindungsgemäßen 17-Methylensteroidoide der allgemeinen Formel I sind aus Verbindungen der allgemeinen Formel II und der allgemeinen Formel V zugänglich.



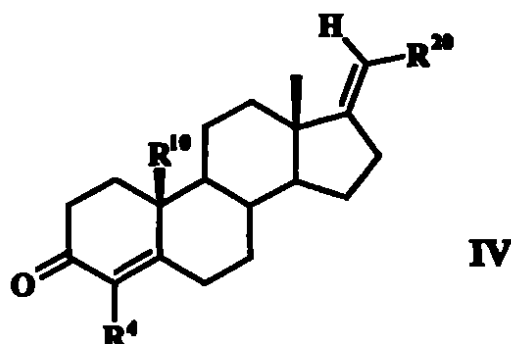
- 10 Sie werden erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Pyridin oder Triethylamin, mit einem Säurechlorid, vorzugsweise Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III umsetzt,



15

- diese in an sich bekannter Weise einer Epoxidierung mit H_2O_2 / NaOH in einem Alkohol, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, unterwirft, das resultierenden 4,5-Epoxid mit Nukleophilen, wie Halogenid (Halogenwasserstoff [weitere Beispiele]) oder Pseudohalogenid ([weitere Beispiele]), 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
- 20

oder p-Toluolsulfonsäure, in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, wie Methanol oder Aceton, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV dehydratisiert

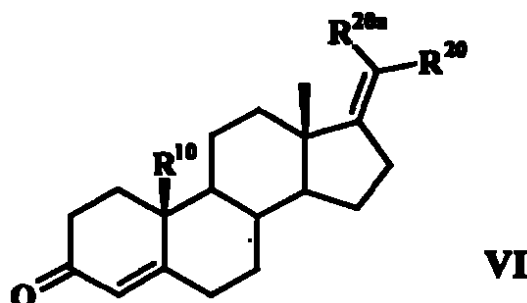


5

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.

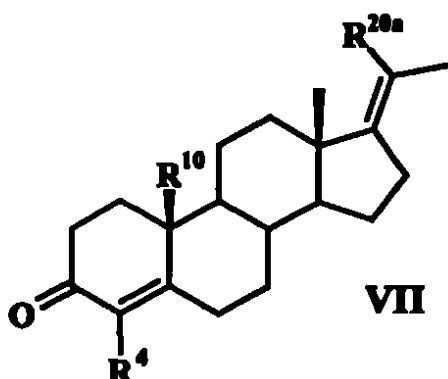
- 10 Es werden weiterhin 17-Methylensteroider der allgemeinen Formel I erhalten, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Pyridin oder Triethylamin, mit einem Säurechlorid, vorzugsweise Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid, zu einer Verbindung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

15



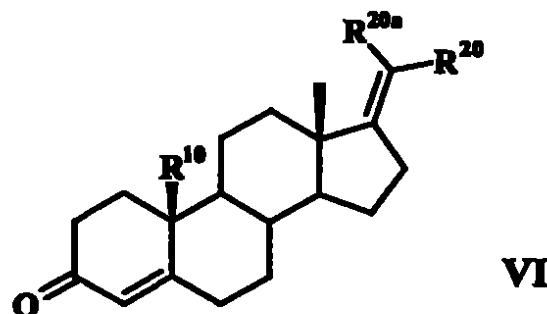
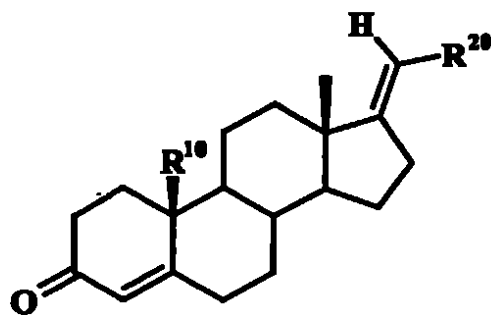
- diese in an sich bekannter Weise einer Epoxidierung mit H_2O_2 / NaOH in einem Alkohol, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, unterwirft, das resultierende 4,5-Epoxyd mit einem
- 20 Nukleophil, wie einem Halogenid (Halogenwasserstoff [weitere Beispiele]) oder Pseudohalogenid [weitere Beispiele], in einem 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 einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, Methanol oder Aceton, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII dehydratisiert.

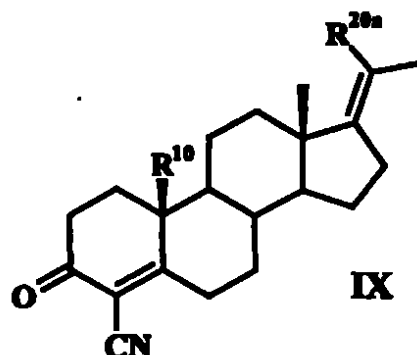
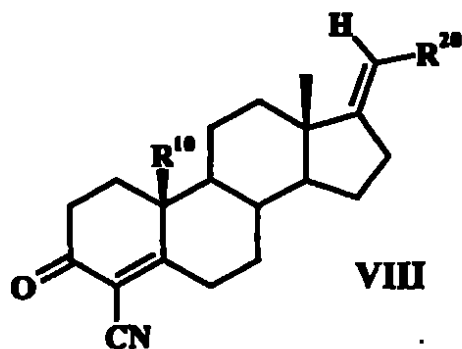


5

Schließlich können weitere 17-Methylensteroidoide 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, 2999, 1992) mit $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4$ in Alkoholen, vorzugsweise in t-BuOH zu den 3,5-Seco-Ketosäuren umsetzt, 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 THF zu den Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII und IX umsetzt.



10

Verbindungen der Formeln III und IV können auch durch Carbonylolefinierung nach WITTIG, HORNER, PETERSON erhalten werden.

[zu allgemein; Literaturstelle; Angabe der Verbindungen, die mit diesem Verfahren erhalten werden]

5

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Z-4,20-Dichlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on

10

A) Z-20-Chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on

9,74 mmol (3,28 g) (20)R-Chlor-19-norpregn-4-en-3-on-17-ol 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 eisgekühltes, mit Salzsäure auf pH=3-4 eingestelltes Wasser gegeben. Das klebrige Fällungsprodukt wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten, neutralgewaschenen Extrakte mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das anfallende Festprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Toluol/Essigester = 95/5) und gegebenenfalls Umkristallisation aus Methanol gereinigt.

15

20

Man erhält 0,6 g eines festen Produktes.

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

B) Z-20-Chlor-4 ξ ,5 ξ -epoxy-19-norpregn-17(20)-en-3-on

2,80 mmol (894 mg) Z-20-Chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on werden in einer Mischung von 9 ml Methanol und 7,3 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zur 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 beendeten 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.

25

30

C) Z-4,20-Dichlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on

2,71 mmol (896 mg) Z-20-Chlor-4 ξ ,5 ξ -epoxy-19-norpregn-17(20)-en-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° (CHCl₃)

Beispiel 2

Z-20-Brom-4-chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on

A) Z-20-Brom-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on

9,7 mmol (3,7 g) (20)R-Brom-19-norpregn-4-en-3-on-17-ol werden in 39 ml Pyridin gelöst. Unter leichter Kühlung werden unter Rühren 12,61 mmol (0,91 ml) Thionylchlorid zugetropft. Unter Schutzgas (Argon) wird ca. 1 Stunde gerührt und die Reaktionslösung anschließend in eisgekühltes, mit Salzsäure auf pH=3-4 eingestelltes Wasser gegeben. Das klebrige Fällungsprodukt wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten, neutralgewaschenen Extrakte mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der anfallende gelbe Schaum wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: n-Hexan/Essigester = 95/5) und gegebenenfalls Umkristallisation aus Methanol/Aceton gereinigt. Man erhält 536 mg eines hellgelben Feststoffes.

Fp=153-158°C; $[\alpha]_D^{20}$ =+109° (CHCl₃)

B) Z-20-Brom-4 ξ ,5 ξ -epoxy-19-norpregn-17(20)-en-3-on

2,09 mmol (760 mg) Z-20-Brom-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on werden in einer Mischung von 7,8 ml Methanol und 6,3 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zur gekühlten Lösung werden nacheinander unter Rühren und Schutzgas (Argon) 4,7 mmol (0,48 ml) Wasserstoffperoxid (30%-ig) und 0,94 mmol (0,24 ml) Natronlauge (c=4 mol/l) getropft. Nach beendetem Zutropfen wird die Temperatur langsam auf Raumtemperatur gesteigert. Nach ca. 1 Stunde Reaktionszeit werden zu der Mischung 50 ml Wasser gegeben. Es entsteht ein Zwei-Phasen-System, welches mit Methylenchlorid extrahiert wird. Die vereinigten, neutralgewaschenen Extrakte

werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das anfallende gelbe Festprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: n-Hexan/Essigester = 95/5) gereinigt. Man erhält 680 mg eines weißen Festproduktes.

5 C) Z-20-Brom-4-chlor-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-on

2,57 mmol (975 mg) Z-20-Brom-4 ξ ,5 ξ -epoxy-19-norpregn-17(20)en-3-on werden in 25 ml DMPU gelöst und langsam 25,2 mmol (2,09 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) und anschließende Umkristallisation aus Methanol/Aceton erhält man 600 mg weiße Kristalle.

Fp=164-173°C; $[\alpha]_D^{20}=+138^\circ$ (CHCl₃)

15

Beispiel 3

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

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 eisgekühltes, mit Salzsäure auf pH=3-4 eingestelltes Wasser gegeben. Das klebrige Fällungsprodukt wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten, neutralgewaschenen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das anfallende Festprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: n-Hexan/Essigester = 85/15) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man 1,6 g Produkt.

Fp=143-148°C; $[\alpha]_D^{20}=+20^\circ$ (CHCl₃)

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

3,93 mmol (1,2 g) E-17-Chlormethylen-estr-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 eingengt. Man erhält 1,1 g eines weißen, klebrigen Schaums.

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

3,42 mmol (1,1 g) E-17-Chlormethylen-4 ξ ,5 ξ -epoxy-estran-3-on werden in 26 ml DMPU gelöst und langsam 33 mmol (2,74 ml) Salzsäure (37%-lg) 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)

15

Beispiel 4

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

A) E-17-Brommethylen-estr-4-en-3-on

28,58 mmol (10,5 g) 17 α -Brommethyl-17-hydroxy-estr-4-en-3-on werden in 90 ml Pyridin gelöst. Unter leichter Kühlung werden unter Rühren 37,16 mmol (2,7 ml) Thionylchlorid zugetropft. Unter Schutzgas (Argon) wird ca. 1 Stunde gerührt und die Reaktionslösung anschließend in eisgekühltes, mit Salzsäure auf pH=3-4 eingestelltes Wasser gegeben. Das gelbe Fällungsprodukt wird abgesaugt und durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: n-Hexan/Essigester = 85/15) gereinigt. Man erhält 4,85 g schwach gelbgefärbten Feststoff. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man 3,1 g weiße Kristalle.

Fp=153-164°C; $[\alpha]_D^{20}=+15^\circ$ (CHCl₃)

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

2,86 mmol (1 g) E-17-Brommethylen-estr-4-en-3-on werden in einer Mischung von 10,5 ml Methanol und 8,5 ml Methylenchlorid unter Schutzgas (Argon) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zur gekühlten Lösung werden nacheinander unter Rühren 6,44 mmol (0,66 ml) Wasserstoffperoxid (30%-lg) und 1,26 mmol (0,32 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. Es entsteht ein Zwei-Phasen-System, welches mit Methylenchlorid extrahiert wird. Die vereinigten, neutralgewaschenen Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 891 mg eines weißen, klebrigen Schaums.

5 C. E-17-Brommethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on

2,38 mmol (ca. 870 mg) E-17-Brommethylen-4 ξ ,5 ξ -epoxy-estran-3-on werden in 23 ml DMPU unter Schutzgas (Argon) gelöst und langsam 23,33 mmol (1,93 ml) Salzsäure (37%-ig) zugetropft. Nach 1 Stunde wird die Reaktionslösung auf eisgekühlte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, die Fällung abgesaugt und im Exsikkator mit
10 Kaliumhydroxid getrocknet. Durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Toluol/Essigester = 98/2) und anschließende Umkristallisation aus Aceton erhält man 552 mg weiße Kristalle.

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

15

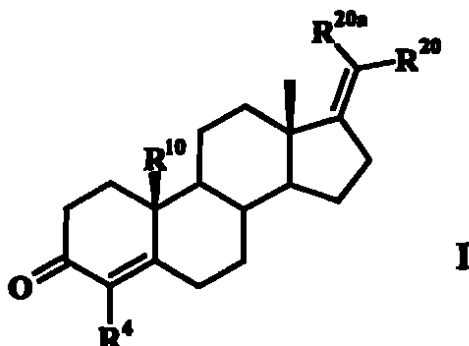
20

25

30

Patentansprüche

1. 17-Methylensteroide 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,

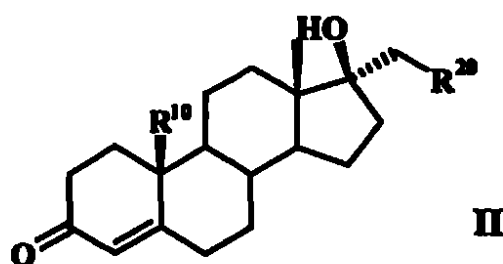
R^{20} und R^{20a} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe darstellen oder

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.

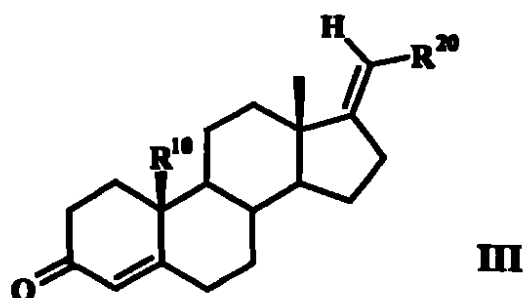
2. 17-Methylensteroid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 für ein Chlor- oder Bromatom oder eine Cyanogruppe steht.
3. 17-Methylensteroid nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer der Reste R^{20} und R^{20a} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet und der andere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

- 16) E-17-Cyanomethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
 17) Z-17-Cyanomethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
 18) Z-17-(1')-Cyanoethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
 19) Z-17-Ethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
 5 20) E-17-Ethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
 21) E-17-Brommethylen-4-chlor-estr-4-en-3-on,
 22) Z-17-Chlorethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
 23) Z-17-Bromethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on,
 24) E-17-Chlormethylen-4-cyano-androst-4-en-3-on,
 10 25) E-17-Chlormethylen-4-chlor-androst-4-en-3-on,
 26) E-17-(2')-Hydroxyethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on und
 27) Z-17-(2')-Hydroxyethyliden-4-chlor-estr-4-en-3-on.

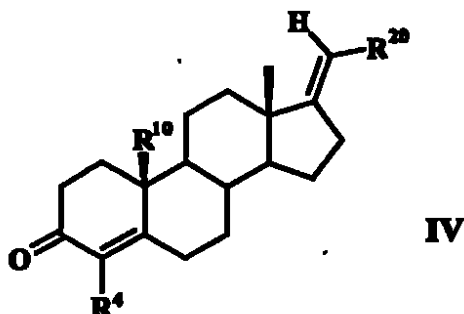
6. Verfahren zur Herstellung von 17-Methylensteroiden nach Anspruch 1, worin R^{20a} ein
 15 Wasserstoffatom bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung
 der allgemeinen Formel II,



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

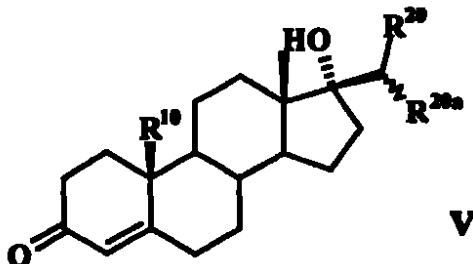


mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ das 4,5-Epoxid generiert, dieses dann mit einem nukleophilen Reagenz, das sich von einem Halogenatom bzw. Pseudohalogen ableitet, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel zu einem Halogen- bzw. Pseudohalogenhydrin öffnet und gegebenenfalls mit Mineralsäure,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



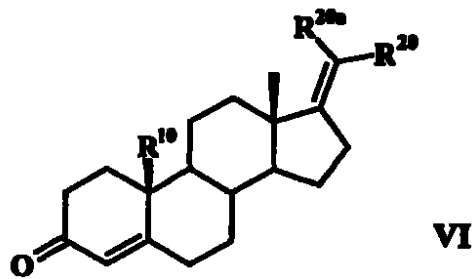
R^4 für ein Halogenatom oder Pseudohalogen steht, wobei R^{10} die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung aufweist und R^{20} eine C_{1-4} -Alkyl- oder Hydroxy- C_{1-4} -alkylgruppe, ein Halogenatom oder ein Pseudohalogen bedeutet.

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

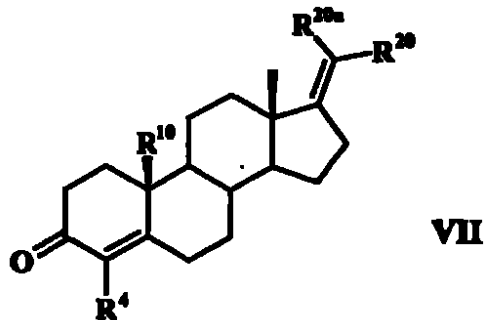


mit einem Säurechlorid in einem aprotischen Lösungsmittel zu einem Methylensteroid der allgemeinen Formel VI umsetzt,

20



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-Methylensteroid 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.

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09943

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J13/00 A61K31/56 A61K31/57 A61P5/28 A61P5/34

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)

IPC 7 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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 62, no. 10, 10 May 1965 (1965-05-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 11871e, K. BARNIKOL-OETTLER ET AL: "Wittig reaction of steroid ketones" XP002187567 abstract & J. PRAKT CHEM., vol. 27, no. 1-2, 1965, pages 18-33, — — / —	1,2,4



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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 relating 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.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2002

Date of mailing of the international search report

08/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JARMAN, MICHAEL ET AL: "Evaluation of some 4-fluoro- and 4-cyano derivatives of DELTA.4, 3-ketosteroids as inhibitors of testosterone 5.alpha.- reductase" retrieved from STN Database accession no. 122:1349 XP002187568 abstract & J. ENZYME INHIB. (1994), 8(1), 17-23 ,	1-10
Y	M. CABEZA ET AL: "Synthesis and Pharmacological Evaluation of 4-Halo Progesterone Derivatives as Antiandrogen" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 47, no. 9, September 1999 (1999-09), pages 1232-1236, XP002187564 TOKYO JP page 1233, column 2; table 1	1-10
Y	LI, XUN ET AL: "Synthesis and in Vitro Evaluation of 4-Substituted N-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-androstene-1 7.beta.-carboxamides as 5.alpha.- Reductase Inhibitors and Antiandrogens" J. MED. CHEM. (1995), 38(9), 1456-61 , XP002187565 page 1458; examples 3F,3G; table 1	1-10
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BRUCHOVSKY, NICHOLAS ET AL: "Kinetic parameters of 5.alpha.- reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic, and carcinomatous human prostates" retrieved from STN Database accession no. 110:5461 XP002187569 abstract & J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. (1988), 67(4), 806-16 ,	1-10

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/09943

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GUARNA, A. ET AL: "Relationship between structure and activity of 5.alpha.- reductase inhibitors" retrieved from STN Database accession no. 123:102007 XP002187570 abstract & INT. CONGR. SER. (1994), 1064(SEX HORMONES AND ANTIHORMONES IN ENDOCRINE DEPENDENT PATHOLOGY), 93-108 ,	1-10
Y	US 3 146 239 A (ENRIQUE BATRES ET AL) 25 August 1964 (1964-08-25) column 1, line 10-15; examples I,II	1-10
Y	US 3 232 960 A (FRED KAGAN ET AL) 1 February 1966 (1966-02-01) column 1, line 10-15	1-10
Y	WO 98 33506 A (UNIV MARYLAND) 6 August 1998 (1998-08-06) page 33; examples I-26; table 2	1-10
Y	F. A. KINCL ET AL: "Progestational activity of the derivatives of pregnane" CIENCIA (MEX.), vol. 22, no. 1-2, 1962, pages 35-37, XP002187566 the whole document	1-10
Y	EP 0 077 040 A (SEARLE & CO) 20 April 1983 (1983-04-20) page 1, line 28-32; example 2	1-10
Y	US 3 661 940 A (COOMBS ROBERT V ET AL) 9 May 1972 (1972-05-09) column 6, line 42-48; examples 1,2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09943

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3146239	A	25-08-1964	NONE	
US 3232960	A	01-02-1966	NONE	
WO 9833506	A	06-08-1998	US 5994334 A AU 6045398 A EP 1019060 A1 JP 2001510471 T WO 9833506 A1 US 6133280 A	30-11-1999 25-08-1998 19-07-2000 31-07-2001 06-08-1998 17-10-2000
EP 0077040	A	20-04-1983	US 4389345 A AU 8923282 A DK 446982 A EP 0077040 A1 ES 516372 D0 ES 8401496 A1 JP 58072600 A NO 823374 A PT 75664 A ,B ZA 8207381 A	21-06-1983 14-04-1983 10-04-1983 20-04-1983 16-12-1983 01-03-1984 30-04-1983 11-04-1983 01-11-1982 30-11-1983
US 3661940	A	09-05-1972	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J13/00 A61K31/56 A61K31/57 A61P5/28 A61P5/34

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertor Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 62, no. 10, 10. Mai 1965 (1965-05-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 11871e, K. BARNIKOL-OETTLER ET AL: "Wittig reaction of steroid ketones" XP002187567 Zusammenfassung & J. PRAKT CHEM., Bd. 27, Nr. 1-2, 1965, Seiten 18-33, -- -/-	1,2,4

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Altes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Januar 2002

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

08/03/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JARMAN, MICHAEL ET AL: "Evaluation of some 4-fluoro- and 4-cyano derivatives of DELTA.4, 3-ketosteroids as inhibitors of testosterone 5.alpha.- reductase" retrieved from STN Database accession no. 122:1349 XP002187568 Zusammenfassung & J. ENZYME INHIB. (1994), 8(1), 17-23 ,	1-10
Y	M. CABEZA ET AL: "Synthesis and Pharmacological Evaluation of 4-Halo Progesterone Derivatives as Antiandrogen" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 47, Nr. 9, September 1999 (1999-09), Seiten 1232-1236, XP002187564 TOKYO JP Seite 1233, Spalte 2; Tabelle 1	1-10
Y	LI, XUN ET AL: "Synthesis and in Vitro Evaluation of 4-Substituted N-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-androstene-1 7.beta.-carboxamides as 5.alpha.- Reductase Inhibitors and Antiandrogens" J. MED. CHEM. (1995), 38(9), 1456-61 , XP002187565 Seite 1458; Beispiele 3F,3G; Tabelle 1	1-10
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BRUCHOVSKY, NICHOLAS ET AL: "Kinetic parameters of 5.alpha.- reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic, and carcinomatous human prostates" retrieved from STN Database accession no. 110:5461 XP002187569 Zusammenfassung & J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. (1988), 67(4), 806-16 ,	1-10
	--- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GUARNA, A. ET AL: "Relationship between structure and activity of 5.alpha.- reductase inhibitors" retrieved from STN Database accession no. 123:102007 XP002187570 Zusammenfassung & INT. CONGR. SER. (1994), 1064(SEX HORMONES AND ANTIHORMONES IN ENDOCRINE DEPENDENT PATHOLOGY), 93-108 ,	1-10
Y	US 3 146 239 A (ENRIQUE BATRES ET AL) 25. August 1964 (1964-08-25) Spalte 1, Zeile 10-15; Beispiele I,II	1-10
Y	US 3 232 960 A (FRED KAGAN ET AL) 1. Februar 1966 (1966-02-01) Spalte 1, Zeile 10-15	1-10
Y	WO 98 33506 A (UNIV MARYLAND) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 33; Beispiele I-26; Tabelle 2	1-10
Y	F. A. KINCL ET AL: "Progestational activity of the derivatives of pregnane" CIENCIA (MEX.), Bd. 22, Nr. 1-2, 1962, Seiten 35-37, XP002187566 das ganze Dokument	1-10
Y	EP 0 077 040 A (SEARLE & CO) 20. April 1983 (1983-04-20) Seite 1, Zeile 28-32; Beispiel 2	1-10
Y	US 3 661 940 A (COOMBS ROBERT V ET AL) 9. Mai 1972 (1972-05-09) Spalte 6, Zeile 42-48; Beispiele 1,2	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 01/09943

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3146239	A	25-08-1964	KEINE		
US 3232960	A	01-02-1966	KEINE		
WO 9833506	A	06-08-1998	US	5994334 A	30-11-1999
			AU	6045398 A	25-08-1998
			EP	1019060 A1	19-07-2000
			JP	2001510471 T	31-07-2001
			WO	9833506 A1	06-08-1998
			US	6133280 A	17-10-2000
EP 0077040	A	20-04-1983	US	4389345 A	21-06-1983
			AU	8923282 A	14-04-1983
			DK	446982 A	10-04-1983
			EP	0077040 A1	20-04-1983
			ES	516372 D0	16-12-1983
			ES	8401496 A1	01-03-1984
			JP	58072600 A	30-04-1983
			NO	823374 A	11-04-1983
			PT	75664 A ,B	01-11-1982
			ZA	8207381 A	30-11-1983
US 3661940	A	09-05-1972	KEINE		

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

21.07. PDS
05. Aug 2002
PCT 110

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An
Cramer, Eva-Maria
JENAPHARM GMBH & CO. KG
Otto-Schott-Strasse 15
D-07745 Jena
ALLEMAGNE

52418

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52118		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 09943	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/08/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04/09/2000	
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al			

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro mit Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

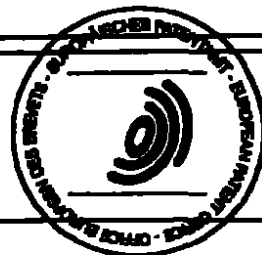
Über die Entscheidung, ob die beanspruchte Erfindung patentfähig ist oder nicht, kann jedes ausgewählte Amt Kriterien aufstellen, die zusätzlich zu oder abweichend von denen sind, die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrundeliegen (siehe Artikel 27 (5), 33(5)). Zusätzliche Kriterien könnten z.B. einschließen: Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

SMITH K M
Tel. (+49-89) 2399 2828



(12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT

VERSIÓN CORREGIDA

(19) Organización mundial de propiedad intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación Internacional : 14 de marzo de 2002

(14.03.2002)

(10) Número de publicación internacional: **WO 02/019971 A1**

(51) Clasificación Internacional de patentes: **C07J 13/00, A61K 31/56, 31/57, A61P 5/28, 5/34**

(21) Número de solicitud Internacional: **PCT/EP01/09943**

(22) Fecha de presentación Internacional: **29 de agosto de 2001**

(29.08.2001)

(25) Idioma de la presentación: **Alemán**

(26) Idioma de la publicación: **Alemán**

(30) Antecedentes de prioridad: **100 43 846.6 4 de septiembre de 2000 (04.09.2000) DE**

(71) Solicitante: (para todos los países designados excepto EEUU):

JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE], Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(72) Inventor y

(75) Inventores en la solicitud (para EEUU solamente): **MENZENBACH,**

Bernd [DE/DE]; Hufelandweg 9, 07743 Jena (DE). ELGER, Walter [DE/DE]; Schorleamarallee 12b, 14195 Berlin (DE). DROESCHER; Peter [DE/DE]; Lessingstrasse 7, 99425 Weimar (DE). HILLISCH; Alexander [DE/DE]; Herderstrasse 28, 07743 Jena (DE). KAUFMANN, Günter [DE/DE]; Schillbachstrasse 41, 07743 Jena (DE). SCHWEIKERT; Hans-Udo [DE/DE]; An den Eichen 28, 53125 Bonn (DE). MÜLLER; Gerd [DE/DE]; Magdelsteig 132, 07745 Jena (DE).

(74) Agente: **JENAPHARM GMBH & CO.KG; Cramer, Eva-Maria, Otto-Schott -Strasse 15, 07745 Jena (DE).**

(81) Estados designados(nacionales): **AE, AG, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS, MA, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.**

(84) Estados designados(regionales): **Patentes ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patentes euroasiáticas (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patentes europeas (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patentes OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Publicado:

- **con informe de búsqueda Internacional.**

(48) Fecha de publicación de la presente versión corregida: 8 de agosto de 2002

(15) Informaciones de la corrección:

ver Boletín PCT Nr. 32/2002 del 8 de agosto de 2002, Sección II.

(54) Título: 17-metilen esteroides 4 halogenados, método para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

(57) Resumen: La invención se relaciona con 17-metilenesteroides, con métodos para su preparación y con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. Los compuestos de la invención poseen un perfil de efecto de carácter híbrido, pues actúan como inhibidores de la 5 α -reductasa y al mismo tiempo como gestágeno. De allí que sean apropiados para el tratamiento de enfermedades que en determinados órganos y tejidos, tanto en el hombre como en la mujer, son consecuencia de un nivel aumentado de andrógeno. En combinación con otras sustancias hormonales, tales como estrógeno, testosterona o un andrógeno fuerte, los compuestos de la invención son apropiados como contraceptivos femeninos y masculinos.

17-metilen esteroides 4 halogenados, método para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos

La invención se relaciona con 17-metilenesteroides, con métodos para su preparación y con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos

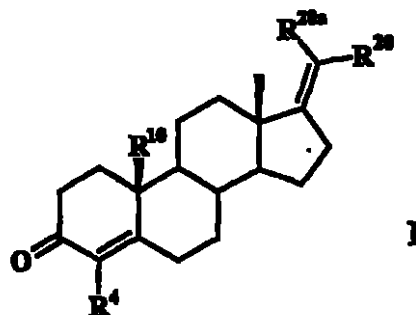
Los compuestos de la invención poseen un perfil de efecto de carácter híbrido, pues actúan como inhibidores de la 5 α -reductasa y al mismo tiempo como gestágeno. De allí que sean apropiados para el tratamiento de enfermedades que en determinados órganos y tejidos, tanto en el hombre como en la mujer son consecuencia, de un nivel aumentado de andrógeno. En combinación con otras sustancias hormonales, tales como estrógeno, testosterona o un andrógeno fuerte, los compuestos de la invención con apropiados como contraceptivos femeninos y masculinos.

En la mujer, niveles aumentados de 5 α -dihidroprogesterona pueden contribuir a severos malestares en el síndrome premenstrual. Estos trastornos pueden ser influidos beneficiosamente por inhibición de la 5 α -reductasa. La presencia simultánea de un efecto gestágeno produce, tanto en el sexo masculino como en el sexo femenino, a una inhibición de la función de las gónadas. Este efecto es deseable cuando el tratamiento tiene como objetivo lograr un efecto antifertilidad o una inhibición

de la secreción hormonal de las gónadas. Dado que en las mujeres embarazadas con un feto masculino la inhibición de la 5 α -reductasa puede dañar de manera irreversible el desarrollo sexual del feto, es muy deseable una anulación de la fertilidad acompañada de una terapia antiandrógena. Las indicaciones posibles son afecciones de la próstata, alopecia de tipo masculino, acné e hirsutismo. En las mujeres, es posible mitigar considerablemente las molestias provocadas por el síndrome premenstrual.

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, poner a disposición compuestos que actúen como inhibidores de la 5 α -reductasa y al mismo tiempo como gestágeno.

Este objetivo se alcanza por medio de 17-metilenesteroides de la fórmula general 1



donde

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄

de cadena lineal o ramificada,

R^{20} y R^{20a} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, son un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada o

uno de los radicales R^{20} y R^{20a} significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada y el otro radical es un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

R^4 puede ser, además de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, o un pseudohalógeno, tal como un grupo cianato, rodanuro, ciano o azido, donde se prefiere un átomo de bromo o un grupo ciano y donde se prefiere especialmente un átomo de cloro.

R^{10} puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, siendo ejemplos de grupos alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y ter-butilo. Preferentemente R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R^{20} y R^{20a} pueden representar, en primer lugar, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada. En este caso, R^{20} y R^{20a} significa preferentemente, independientemente entre sí, un átomo de

hidrógeno, un grupo metilo o un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Además, uno de los radicales R^{20} y R^{20a} puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada y el otro radical, un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un pseudohalógeno, tal como un grupo cianato, rodanuro, ciano o azido. Son ejemplos de grupos alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada los grupos mencionados para R^{10} . Los grupos hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada derivan de los grupos alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada mencionados anteriormente, donde uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos por grupos hidroxilo.

En este caso, uno de los radicales R^{20} y R^{20a} significa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y el otro radical, un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de flúor, con particular preferencia, un átomo de cloro o de bromo, o un pseudohalógeno, preferentemente un grupo azido- o rodano-, particularmente un grupo ciano.

En el caso de R^{20} y R^{20a} , son ejemplos de grupos alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, los grupos mencionados para R^{10} . Los grupos hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada derivan de estos grupos alquilo- C_{1-4} , donde uno o varios átomos de hidrógeno están

sustituídos por grupos hidroxí, tal como particularmente un grupo $-(CH_2)_n-OH$, con $n = 1$ a 4 .

Los siguientes compuestos son los más preferidos:

- 1) E-17-clorometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 2) E-17-cianometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 3) Z-17-cianometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 4) Z-20-ciano-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 5) Z-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 6) E-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 7) E-17-bromometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 8) Z-20-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 9) Z-4,20-dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 10) Z-20-bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 11) E-17-clorometilen-4-ciano-androsten-4-3-ona,
- 12) E-17-clorometilen-4-cloro-androsten-4-3-ona,
- 13) E-21-hidroxí-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona y
- 14) Z-21-hidroxí-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona.

También son objeto de la presente invención, composiciones farmacéuticas, cuya sustancia activa es por lo menos un 17-metilenesteroide de la fórmula general I, pudiendo contener estas composiciones, sustancias

auxiliares y vehículos apropiados, y el uso de estos compuestos para preparar fármacos, especialmente para las indicaciones que se mencionan más adelante.

La cantidad de un compuesto de la fórmula general I a administrar fluctúa dentro de un espectro muy amplio y puede ser cualquier cantidad efectiva. Según la afección que se desea tratar y la forma de administración, la cantidad de compuesto a administrar puede ser de 0,01 µg/kg - 10 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,04 µg/kg - 1 mg/kg de peso corporal por día.

En humanos, esta dosis corresponde a 0,8 µg a 800 mg, preferentemente 3,2 µg a 80 mg por día. [Son correctas estas dosis o sería mejor obviarlas?]

Según la invención, una unidad de dosis contiene 1,6 µg a 200 mg de uno o varios compuestos de la fórmula general 1.

Los compuestos de la invención son apropiados para obtener composiciones y preparaciones farmacéuticas. La sustancia activa contenida en las composiciones farmacéuticas o fármacos son uno o varios de los compuestos de la invención, en caso necesario, mezclados con otras sustancias farmacológica o farmacéuticamente efectivas. La preparación de los fármacos se realiza en forma conocida, pudiendo emplearse sustancias auxiliares farmacéuticas conocidas y habituales y demás vehículos y diluyentes.

Tales vehículos o sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, los que se recomiendan o mencionan en la siguiente literatura como sustancias auxiliares farmacéuticas, cosméticas y para áreas conexas.: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Tomo 4 (1953), página 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Tomo 52 (1963), página 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie y angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., fascículo 2, 1961, página 72 y. ff.: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik y angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf, Württemberg 1971.

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral o parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden ser implantados en los tejidos.

Para la administración oral se usan cápsulas, píldoras, comprimidos, grageas, etc. Las unidades de dosis pueden contener, además de la sustancia activa, un vehículo farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo, almidón, azúcar, sorbita, gelatina, sustancias deslizantes, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parenteral, las sustancias activas pueden ser disueltas o suspendidas en un diluyente fisiológicamente aceptable. El diluyente suele ser muy frecuentemente un aceite con o sin adición de un agente

activador de la disolución, un agente tensioactivo, un agente que favorece la suspensión o un emulsionante. Entre los ejemplos de los aceites mencionaremos aceite de oliva, de maní, de algodón, de soja, de ricino y de sésamo.

Los compuestos también se pueden usar en forma de inyecciones de depósito o preparados implantable, formulados para permitir la liberación retardada de la sustancia activa

Los implantes pueden contener materiales inertes como p. ej. polímeros biodegradables o siliconas sintéticas tales como caucho siliconado. Las sustancias activas también pueden aplicarse en forma percutánea, por ejemplo, incluidas en un parche.

Para la realización de sistemas intravaginales (p.ej. anillos vaginales) o intrauterinos (p. ej. pesarios, espirales, IUS', Mirena®) cargados con compuestos activos de la fórmula general I, para la administración local son apropiados diferentes polímeros como por ejemplo, polímeros siliconados, etilenvinilacetato, polietileno o polipropileno.

A fin de lograr mejor biodisponibilidad de la sustancia activa, los compuestos también pueden ser formulados como clatratos de ciclodextrina. Para ello, los compuestos se hacen reaccionar con α -, β - o γ -ciclodextrina o sus derivados (PCT/EP95/02656).

Según la invención, los compuestos de la fórmula general I también pueden ser encapsulados con liposomas.

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral o parenteral para las siguientes indicaciones.

Los compuestos de la invención poseen un perfil de efecto de carácter híbrido. Son inhibidores de la 5 α -reductasa y actúan al mismo tiempo como gestágenos. De allí que sean apropiados para el tratamiento de enfermedades que en determinados órganos y tejidos, tanto del hombre como de la mujer son consecuencia, de un nivel aumentado de andrógeno, como por ejemplo ... (Ejemplos). En la mujer, los niveles aumentados de 5 α -dihidroprogesterona pueden contribuir a severos malestares en el síndrome premenstrual. Estos trastornos pueden ser influidos beneficiosamente por inhibición de la 5 α -reductasa.

La presencia simultánea de un efecto gestágeno produce, tanto en el sexo masculino como en el sexo femenino, una inhibición de la función de las gónadas. Este efecto es deseable cuando el tratamiento tiene como objetivo lograr un efecto antifertilidad o una inhibición de la secreción hormonal de las gónadas. Frecuentemente, este caso se da en enfermedades prostáticas (hiperplasia prostática benigna). Otras indicaciones posibles son, además de las afecciones de la próstata, la contracepción en ambos sexos, la alopecia de tipo masculino, el acné y el

hirsutismo. En combinación con otras sustancias hormonales, tales como un estrógeno, testosterona o un andrógeno fuerte, los compuestos de la invención son apropiados como contraceptivos femeninos o masculinos. En este último caso, el efecto de la testosterona se amortigua en la próstata por inhibición de la 5α -reductasa, mientras que refuerza la actividad gestágena en la gónada masculina, es decir, la inhibición de la espermatogénesis.

Si los compuestos de la invención se usan para la contracepción femenina, pueden usarse solos o en combinación con un estrógeno. Como estrógeno son apropiados básicamente todos los compuestos con efecto estrógeno: los estrógenos que pueden usarse son por ejemplo, etinilestradiol, 17β -estradiol, así como sus ésteres tales como estradiol-3-benzoato, estradiol-17-valerato, -cipionato, -undecilato, -enantato y/o otros estradiolésteres (US-A-2,611,773, US-A-2,990,414, US-A-2,054,271, US-A-2,225,419 y US-A-2,156,599) y estrógenos conjugados. También pueden usarse según la invención, estradiol-, etinilestradiol- y estron-3-sulfamatos, por ejemplo estron-N,N-dimetilsulfamato, estron-N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-N,N-dimetilsulfamato, etinilestradiol-3-N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-N,N-tetrametilensulfamato, estronsulfamato, estradiol-3-sulfamato, estradiol-3-N,N-dimetilsulfamato, estradiol-3-

N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-sulfamato, todos los cuales son derivados profarmacológicos de los respectivos compuestos 3-hidroxi(W. Eiger et al., en J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 55, Nr. 3/4, 395-403, 1995; DE 44 29 398 A1 y DE 44 29 397 A1).

Si los compuestos de la invención se usan para la contracepción masculina, pueden ser usados solos o en combinación con testosterona o un andrógeno fuerte como por ejemplo los siguientes compuestos:... [Ejemplos]

En las siguientes Tablas 1 y 2 se han incluido datos de la actividad del tipo 2 de la 5 α -reductasa en homogeneizados de membrana genital y datos in-vivo de la actividad gestágena

Tabla 1: Actividad del tipo 2 de la 5 α -reductasa en homogeneizados de membrana genital en condiciones optimizadas, con pH 5,5 (IC₅₀(nM))

Unión de receptor de progesterona en citosol uterino, conejo, iniciado: tracer 3H-ORG 2058/ condiciones de incubación 0-4°C; 18h

Sustancia de referencia: progesterona=100%

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	PR
progesterona= 100%		

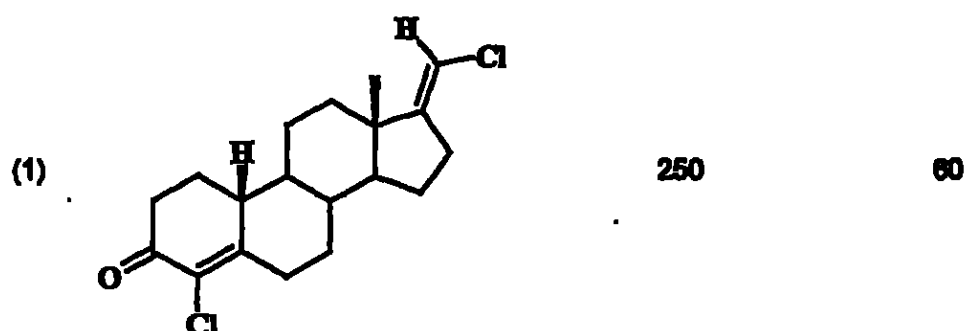
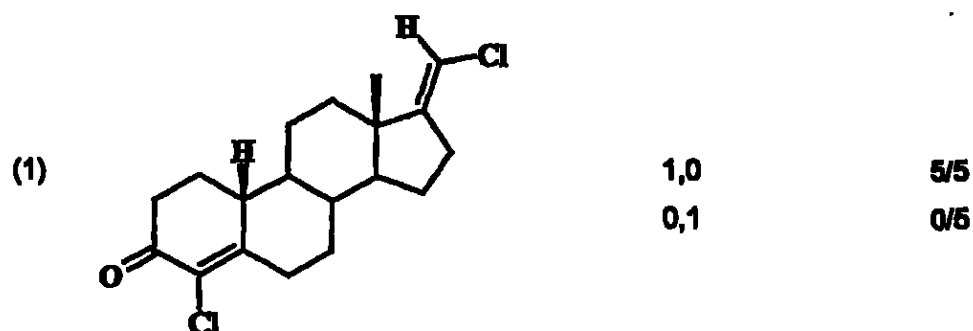


Tabla 2: Datos in-vivo de la actividad gestágena

Ensayo de conservación de la gravidez en el ratón		
después de aplicación s.c.		
Compuesto	Dosis	
Tasa conserv.	Mg/animal/día s.c. gravidez	



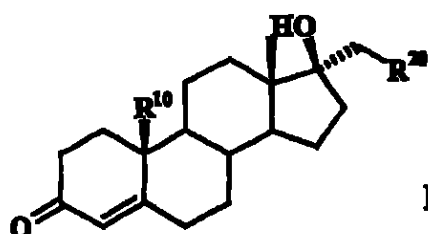
Los datos mencionados en las Tablas 1 y 2 comprueban el perfil de efecto de carácter híbrido de los compuestos de la invención, que actúan como inhibidores de la 5 α -reductasa y como gestágenos [Los ensayos mencionados, son conocidos para el técnico?].

Los compuestos de la invención también son productos intermedios para la síntesis de otros fármacos

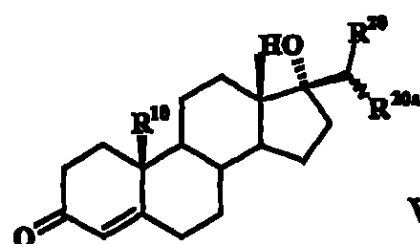
esteroides muy efectivos

[Los materiales iniciales, son conocidos?].

Los 17-metilenesteroides de la fórmula general I de la invención son accesibles a partir de compuestos de la fórmula general II y de la fórmula general V .

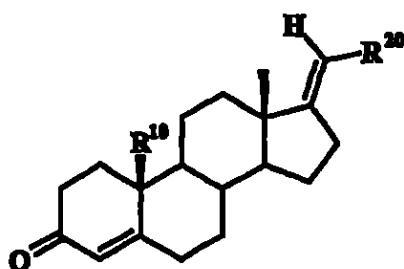


II



V

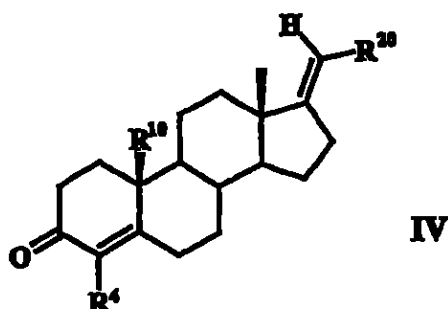
Se obtienen convirtiendo un compuesto de la fórmula general II en un solvente aprótico, preferentemente en piridina o trietilamina, con un cloruro ácido, preferentemente cloruro de tionilo u oxiclорuro de fósforo, para obtener un compuesto de la fórmula general III,



III

se somete este, de manera de por sí conocida, a una epoxidación con H₂O₂ / NaOH en un alcohol, preferentemente metanol o etanol; el 4,5-epóxido resultante se abre con nucleófilos, como halogenuro (ácido halógeno [otros

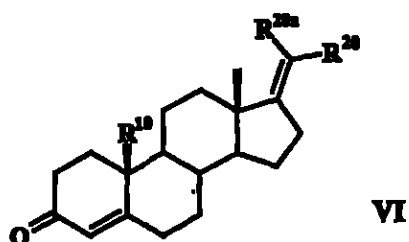
ejemplos)) o pseudohalogenuros [otros ejemplos], en un solvente aprótico dipolar, preferentemente DMSO o DMPU, dioxano o acetona, para dar hidrina halógena- o hidrina pseudohalógena y luego se dehidrata estas con intervención catalítica de ácido mineral, ácido orgánico o ácido sulfónico, tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico o ácido p-toluensulfónico, en un solvente prótico o aprótico como metanol o acetona, para obtener un compuesto de la fórmula general IV



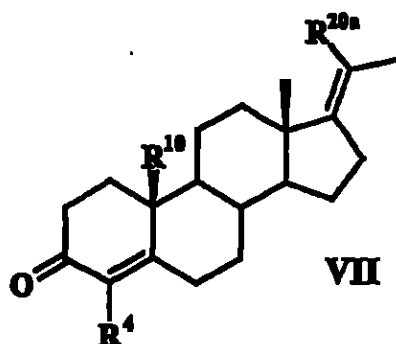
donde R^4 es un átomo de halógeno o pseudohalógeno, donde R^{10} tiene el significado mencionado más arriba y R^{20} es un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} , un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

También se obtienen 17-metilenesteroides de la fórmula general 1, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general V en un solvente aprótico, preferentemente en piridina o trietilamina, con un cloruro ácido, preferentemente cloruro de tionilo o oxiclорuro de fósforo,

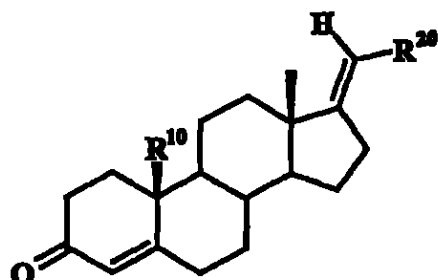
para obtener un compuesto de la fórmula general VI,



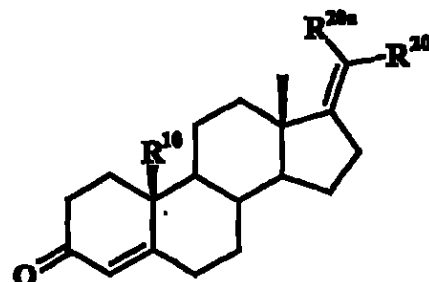
se somete este, de manera de por sí conocida, a una epoxidación con H_2O_2 / NaOH en un alcohol, preferentemente metanol o etanol; el 4,5-epóxido resultante se abre con nucleófilos, como halogenuro (ácido halógeno [otros ejemplos]) o pseudohalogenuros [otros ejemplos], en un solvente aprótico dipolar, preferentemente DMSO o DMPU, dioxano o acetona, para dar hidrina halógena- o hidrina pseudohalógena y luego se deshidrata estos con intervención catalítica de ácido mineral, ácido orgánico o ácido sulfónico, tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico o ácido p-toluensulfónico, en un solvente prótico o aprótico como metanol o acetona, para obtener un compuesto de la fórmula general VII



Finalmente, otros 17-metilenesteroides de la fórmula general I pueden obtenerse convirtiendo un compuesto de la fórmula general III y VI

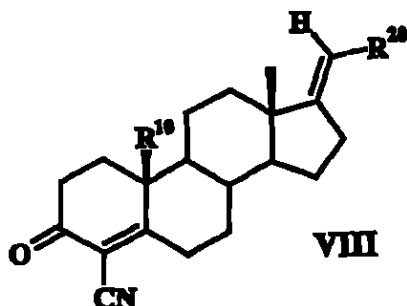


III

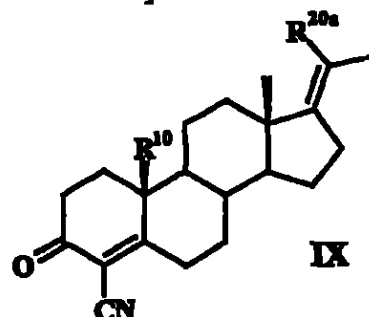


VI

de manera de por sí conocida, (M. Haase-Held, M. Mattis y J. Mann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2999, 1992) con $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4$ en alcoholes, preferentemente en t.-BuOH para obtener los 3,5-seco-cetoácidos, se lleva estos a las lactonas no saturadas con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcCl}$ y se convierte estas con n-BuLi/ CH_3CN , en un solvente aprótico como THF, en los compuestos de las fórmulas generales VIII y IX.



VIII



IX

Los compuestos de las fórmulas III y IV también se pueden obtener por olefinación carbonílica según WITTIG, HORNER, PETERSON. [Demasiado general; Literatura; Mención de los compuestos que se obtienen con este método]

La invención se explica por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Z-4,20-dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

A) Z-20-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

Se disuelven 9,74 mmol (3,28 g) (20)R-cloro-19-norpregnen-4-3-on-17-ol en 34 ml piridina. Enfriando ligeramente y mientras se agita, se agregan por gotas 12,66 mmol (0,92 ml) cloruro de tionilo. Se agita aprox. 1 h bajo gas protector (argón) y a continuación, la solución de reacción se vierte en agua helada, pH 3-4 ajustado con ácido clorhídrico. El producto pegajoso de la precipitación se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos se lavan a neutro, se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto sólido producido se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (Eluyente: tolueno/acetato de etilo = 95/5) y, si fuera necesario se recristaliza con metanol.

Se obtienen 0,6 g de un producto sólido.

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

B) Z-20-cloro-4 ξ ,5 ξ -epoxi-19-norpregnen-17(20)-3-ona

Se disuelven 2,80 mmol (894 mg) Z-20-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona en una mezcla de 9 ml metanol y 7,3 ml cloruro de metileno y se enfría a 0°C. A esta

solución enfriada se agregan sucesivamente por gotas, bajo gas protector (argón), mientras se agita, 6,31 mmol (0,63 ml) peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,26 mmol (0,3 ml) hidróxido de sodio (c=4 mol/l). Después de terminado el goteo, se aumenta lentamente la temperatura a temperatura ambiente. Después de aprox. 1,5 h de reacción, la mezcla se vierte sobre agua helada y luego se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se obtienen 926 mg de un sólido amarillo claro.

C) Z-4,20-dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

Se disuelven 2,71 mmol (896 mg) Z-20-cloro-4 ξ ,5 ξ -epoxi-19-norpregnen-17(20)-3-ona en 25 ml 1,3-dimetiltetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) y se agregan por gotas lentamente 26,54 mmol (2,2 ml) ácido clorhídrico (al 37%). Después de agitar 1 h bajo gas protector (argón), la solución de reacción se vierte sobre solución acuosa helada de bicarbonato de sodio, se aspira el precipitado y finalmente se seca con hidróxido de potasio en el desecador. Se obtienen 353 mg de producto sólido por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 99/1) y siguiente recristalización con metanol/acetona.

P.F.=182-185°C; $[\alpha]_D^{20}=+137^\circ$ (CHCl₃)

Ejemplo 2**Z-20-bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona****A) Z-20-bromo-19-norpregna-4,17(20)dien-3-ona**

Se disuelven 9,7 mmol (3,7 g) (20)R-bromo-19-norpregnen-4-3-on-17-ol en 39 ml piridina. Se agregan por gotas 12,61 mmol (0,91 ml) cloruro de tionilo mientras se enfría ligeramente y se agita. Se agita aprox. 1 h bajo gas protector (argón) y a continuación la solución de reacción se vierte en agua helada ajustada a pH = 3-4 con ácido clorhídrico. El producto precipitado pegajoso se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos lavados a neutro se secan con sulfato de sodio y se concentran. La espuma amarilla resultante se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5) y, en caso necesario, se recristaliza con metanol/acetona. Se obtienen 536 mg de un sólido amarillo claro.

P.F.=153-158°C; $[\alpha]_D^{20}=+109^\circ$ (CHCl₃)

B) Z-20-bromo-4 ξ ,5 ξ -epoxi-19-norpregnen-17(20)-3-ona

Se disuelven 2,09 mmol (760 mg) Z-20-bromo-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona en una mezcla de 7,8 ml metanol y 6,3 ml cloruro de metileno y se enfrían a 0°C. Se agregan por gotas sucesivamente 4,7 mmol (0,48 ml) peróxido de hidrógeno (al 30%) y 0,94 mmol (0,24 ml) hidróxido de

176
51

sodio (c=4 mol/l) a la solución enfriada mientras se agita bajo gas protector (argón). Después de terminado el goteo se aumenta lentamente la temperatura a temperatura ambiente. Después de un tiempo de reacción de aprox. 1 hora se agregan 50 ml de agua. Se forma un sistema bifásico que se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos, lavados a neutro se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto sólido amarillo resultante se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5). Se obtienen 680 mg de un producto sólido blanco.

C) Z-20-bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

Se disuelven 2,57 mmol (975 mg) Z-20-bromo-4 ξ ,5 ξ -epoxi-19-norpregnen-17(20)-3-ona en 25 ml DMPU y se agregan por gotas lentamente 25,2 mmol (2,09 ml) ácido clorhídrico (al 37%). Después de agitar 1 h bajo gas protector (argón) la solución de reacción se vierte sobre solución acuosa helada de bicarbonato de sodio, se aspira el precipitado y finalmente se seca con hidróxido de potasio en el desecador. Se obtienen 600 mg de cristales blancos por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente tolueno) y siguiente recristalización con metanol/acetona.

P.F.=164-173°C; $[\alpha]_D^{20}=+138^\circ$ (CHCl₃)

Ejemplo 3**E-17-clorometilen-4-cloro-estren-4-3-ona****A) E-17-clorometilen-estren-4-3-ona**

Se disuelven 18,27 mmol (5,9 g) 17 α -clorometil-17-hidroxi-estren-4-3-ona en 60 ml piridina. Se agregan por gotas 21,9 mmol (1,56 ml) cloruro de tionilo mientras se enfría ligeramente y se agita. Se agita aprox. 1 h bajo gas protector (argón) y a continuación la solución de reacción se vierte en agua helada ajustada a pH = 3-4 con ácido clorhídrico. El producto precipitado pegajoso se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos lavados a neutro se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto resultante se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15). Después de recristalización con acetona, se obtiene 1,6 g de producto.

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

B) E-17-clorometilen-4 ξ ,5 ξ -epoxy-estran-3-ona

Se disuelven bajo gas protector (argón) 3,93 mmol (1,2 g) E-17-clorometilen-estren-4-3-ona en una mezcla de 12 ml metanol y 10 ml cloruro de metileno y se enfrían a 0°C. A la solución enfriada se agregan por gotas sucesivamente 9,2 mmol (0,94 ml) peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,65 mmol (0,4 ml) hidróxido de sodio (c=4 mol/l) mientras se agita. Después de terminado el goteo se aumenta

lentamente la temperatura a la temperatura ambiente. Después de un tiempo de reacción de aprox. 1,5 hora se vierte la mezcla sobre agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene 1,1 g de una espuma blanca pegajosa.

C) E-17-clorometilen-4-cloro-estren-4-3-ona

Se disuelven 3,42 mmol (1,1 g) E-17-clorometilen-4 ξ ,5 ξ -epoxi-estran-3-ona en 26 ml DMPU y se agregan por gotas, lentamente 33 mmol (2,74 ml) ácido clorhídrico (al 37%). Después de 1 hora, la solución de reacción se vierte sobre solución acuosa helada de bicarbonato de sodio, se aspira el precipitado y se seca en el desecador sobre hidróxido de potasio. Después de recristalización con acetona se obtienen 760 mg de cristales blancos.

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

Ejemplo 4

E-17-bromometilen-4-cloro-estren-4-3-ona

A) E-17-bromometilen-entren-4-3-ona

Se disuelven 28,58 mmol (10,5 g) 17 α -bromometil-17-hidroxi-estren-4-3-ona en 90 ml piridina. Se agregan por gotas 37,16 mmol (2,7 ml) cloruro de tionilo mientras se enfría ligeramente y se agita. Se agita aprox. 1 h bajo gas protector (argón) y a continuación la solución de reacción se vierte en agua helada ajustada a pH = 3-4 con ácido

clorhídrico. El producto precipitado pegajoso se aspira y se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15). Se obtienen 4,85 g de un sólido amarillento. Después de recristalización con acetona, se obtienen 3,1 g de cristales blancos.

P.F.=153-164°C; $[\alpha]_D^{20}=+15^\circ$ (CHCl₃)

B) E-17-bromometilen-4ξ,5ξ-epoxi-estran-3-ona

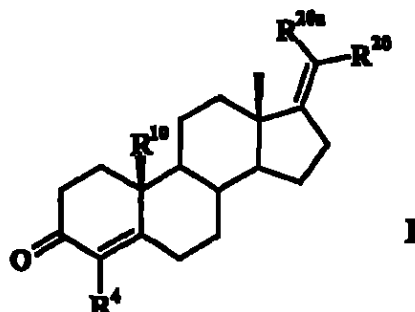
Se disuelven bajo gas protector (argón) 2,86 mmol (1 g) E-17-bromometilen-estren-4-3-ona en una mezcla de 10,5 ml metanol y 8,5 ml cloruro de metileno y se enfría a 0°C. A la solución enfriada se agregan por gotas, mientras se agita, sucesivamente, 6,44 mmol (0,66 ml) peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,26 mmol (0,32 ml) hidróxido de sodio (c=4 mol/l). Después de terminado el goteo se aumenta lentamente la temperatura a la temperatura ambiente. Después de un tiempo de reacción de aprox. 1,5 hora se vierte la mezcla sobre agua helada. Se forma un sistema bifásico que se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos, lavados a neutro, se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se obtienen 891 mg de una espuma blanca pegajosa.

C. E-17-bromometilen-4-cloro-estren-4-3-ona

Se disuelven 2,38 mmol (aprox. 870 mg) E-17-bromometilen-4ξ,5ξ-epoxi-estran-3-ona en 23 ml DMPU bajo

gas protector (argón) y se agregan por gotas, lentamente 23,33 mmol (1,93 ml) ácido clorhídrico (al 37%). Después de 1 hora, esta solución de reacción se vierte sobre solución acuosa helada de bicarbonato de sodio, se aspira el precipitado y se seca en el desecador con hidróxido de potasio. Por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 98/2) y siguiente recristalización con acetona se obtienen 552 mg de cristales blancos.

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

REIVINDICACIONES**1. 17-metilenesteroides de la fórmula general I**

donde

R⁴ es un átomo de halógeno o un pseudohalógeno,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada,

R²⁰ y R^{20a} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, son un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxialquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada o

uno de los radicales R²⁰ y R^{20a} significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxialquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada y el otro radical es un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

2. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R⁴ es un átomo de cloro- o bromo o un grupo ciano.

3. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque uno de los radicales R²⁰ y R^{20a} es un átomo de hidrógeno o un grupo

metilo y el otro radical es un átomo de flúor-, cloro- o bromo, un grupo azido-, ciano- o rodano o hidroximetilo.

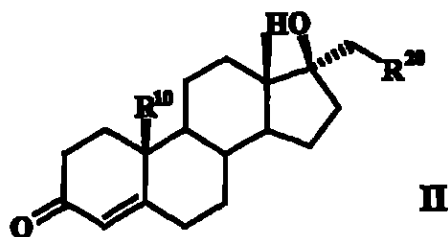
4.17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1,2 o 3 caracterizado porque R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5.17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, que son

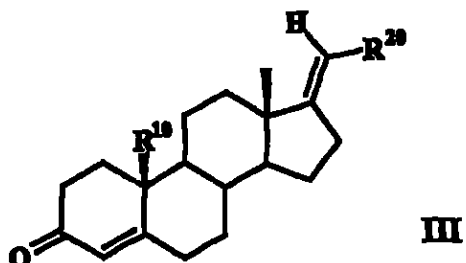
- 15) E-17-clorometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 16) E-17-cianometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 17) Z-17-cianometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 18) Z-17-(1')-cianoetiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 19) Z-17-etiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 20) E-17-etiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 21) E-17-bromometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 22) Z-17-cloretiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 23) Z-17-brometiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 24) E-17-clorometilen-4-ciano-androsten-4-3-ona,
- 25) E-17-clorometilen-4-cloro-androsten-4-3-ona,
- 26) E-17-(2')-hidroxietiliden-4-cloro-estren-4-3-ona y
- 27) Z-17-(2')-hidroxietiliden-4-cloro-estren-4-3-ona.

6. Método para preparar 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{20a} es un átomo de hidrógeno, caracterizado porque, se convierte un compuesto

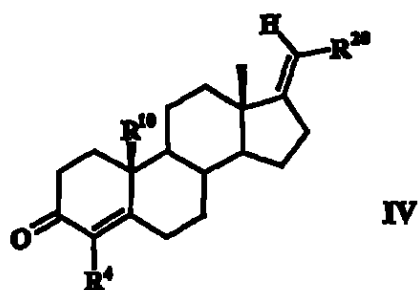
de la fórmula general II,



con un cloruro ácido, en un solvente aprótico para obtener un 17-metilenesteroide de la fórmula general III,

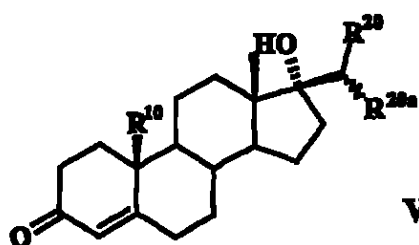


se genera el 4,5-epóxido con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$, se abre este con un reactivo nucleófilo que se deriva de un átomo de halógeno o pseudohalógeno, en un solvente aprótico dipolar para obtener una hidrina halógena o pseudohalógena y, si fuera necesario se convierte con un ácido mineral, ácido orgánico o ácido sulfónico en un solvente prótico o aprótico con deshidratación, para obtener un compuesto de la fórmula general IV, donde

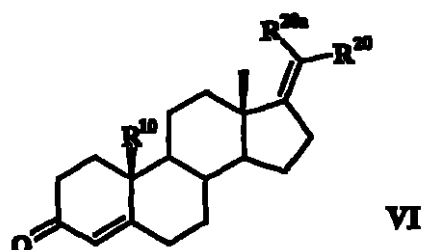


R⁴ es un átomo de halógeno o pseudohalógeno, donde R¹⁰ tiene el significado mencionado en la reivindicación 1 y R²⁰ significa un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxí-alquilo-C₁₋₄, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

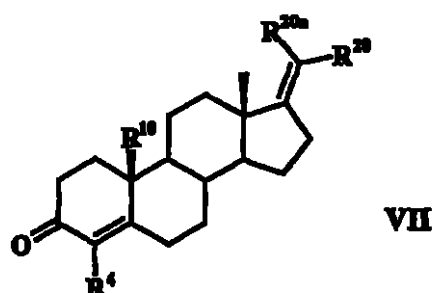
7. Método para preparar 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma un compuesto de la fórmula general V,



con un cloruro ácido, en un solvente aprótico para obtener un metilenesteroide de la fórmula general VI,



se genera el 4,5-epóxido con H_2O_2 / NaOH , se abre este con un reactivo nucleófilo que se deriva de un átomo de halógeno o pseudohalógeno, en un solvente aprótico dipolar para obtener una hidrina halógena o pseudohalógena y, si fuera necesario se convierte con un ácido mineral, ácido orgánico o ácido sulfónico en un solvente prótico o aprótico con deshidratación para obtener un compuesto de la fórmula general VII,



donde R^4 es un átomo de halógeno o pseudohalógeno, donde R^{10} tiene el significado mencionado en la reivindicación 1 y R^{20} significa un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxí-alquilo- C_{1-4} 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 las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en caso necesario junto con sustancias auxiliares y vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

10. Uso de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento de afecciones de la próstata, alopecia de tipo masculino, acné e hirsutismo, para la contracepción masculina y femenina y/o para la inhibición de la 5 α -reductasa.

Resumen:

La invención se relaciona con 17-metilenesteroides, con métodos para su preparación y con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. Los compuestos de la invención poseen un perfil de efecto de carácter híbrido, pues actúan como inhibidores de la 5 α -reductasa y al mismo tiempo como gestágeno. De allí que sean apropiados para el tratamiento de enfermedades que en determinados órganos y tejidos, tanto en el hombre como en la mujer, son consecuencia de un nivel aumentado de andrógeno. En combinación con otras sustancias hormonales, tales como estrógeno, testosterona o un andrógeno fuerte, los compuestos de la invención son apropiados como contraceptivos femeninos y masculinos.

17-metilen esteroides 4 halogenados, métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos

La invención se relaciona con 17-metilenesteroides, con métodos para su preparación y con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos

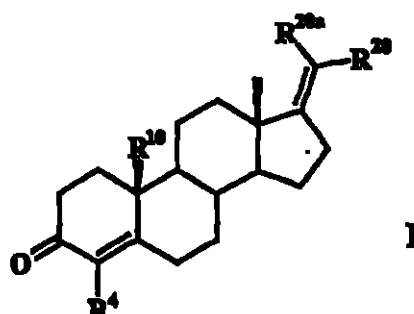
Los compuestos de la invención poseen un perfil de efecto de carácter híbrido, pues actúan como inhibidores de la 5 α -reductasa y al mismo tiempo como gestágeno. De allí que sean apropiados para el tratamiento de enfermedades que en determinados órganos y tejidos, tanto en el hombre como en la mujer son consecuencia, de un nivel aumentado de andrógeno. En combinación con otras sustancias hormonales, tales como estrógeno, testosterona o un andrógeno fuerte, los compuestos de la invención con apropiados como contraceptivos femeninos y masculinos.

En la mujer, niveles aumentados de 5 α -dihidroprogesterona pueden contribuir a severos malestares en el síndrome premenstrual. Estos trastornos pueden ser influidos beneficiosamente por inhibición de la 5 α -reductasa. La presencia simultánea de un efecto gestágeno produce, tanto en el sexo masculino como en el sexo femenino, a una inhibición de la función de las gónadas. Este efecto es deseable cuando el tratamiento tiene como objetivo lograr un efecto antifertilidad o una inhibición

de la secreción hormonal de las gónadas. Dado que en las mujeres embarazadas con un feto masculino la inhibición de la 5 α -reductasa puede dañar de manera irreversible el desarrollo sexual del feto, es muy deseable una anulación de la fertilidad acompañada de una terapia antiandrógena. Las indicaciones posibles son afecciones de la próstata, alopecia de tipo masculino, acné e hirsutismo. En las mujeres, es posible mitigar considerablemente las molestias provocadas por el síndrome premenstrual.

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, poner a disposición compuestos que actúen como inhibidores de la 5 α -reductasa y al mismo tiempo como gestágeno.

Este objetivo se alcanza por medio de 17-metilenesteroides de la fórmula general 1



donde

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄

de cadena lineal o ramificada,

R^{20} y R^{20a} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, son un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada o

uno de los radicales R^{20} y R^{20a} significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada y el otro radical es un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

R^4 puede ser, además de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un pseudohalógeno, tal como un grupo cianato, rodanuro, ciano o azido, donde se prefiere un átomo de bromo o un grupo ciano y donde se prefiere especialmente un átomo de cloro.

R^{10} puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, siendo ejemplos de grupos alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y ter-butilo. Preferentemente R^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R^{20} y R^{20a} pueden representar, en primer lugar, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada. En este caso, R^{20} y R^{20a} significa preferentemente, independientemente entre sí, un átomo de

hidrógeno, un grupo metilo o un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Además, uno de los radicales R^{20} y R^{20a} puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada y el otro radical, un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, o un pseudohalógeno, tal como un grupo cianato, rodanuro, ciano o azido. Son ejemplos de grupos alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada los grupos mencionados para R^{10} . Los grupos hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada derivan de los grupos alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada mencionados anteriormente, donde uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos por grupos hidroxilo.

En este caso, uno de los radicales R^{20} y R^{20a} significa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y el otro radical, un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de flúor, con particular preferencia, un átomo de cloro o de bromo, o un pseudohalógeno, preferentemente un grupo azido- o rodano-, particularmente un grupo ciano.

En el caso de R^{20} y R^{20a} , son ejemplos de grupos alquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, los grupos mencionados para R^{10} . Los grupos hidroxialquilo- C_{1-4} de cadena lineal o ramificada derivan de estos grupos alquilo- C_{1-4} , donde uno o varios átomos de hidrógeno están

sustituídos por grupos hidroxí, tal como particularmente un grupo $-(CH_2)_n-OH$, con $n = 1$ a 4 .

Los siguientes compuestos son los más preferidos:

- 1) E-17-clorometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 2) E-17-cianometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 3) Z-17-cianometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 4) Z-20-ciano-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 5) Z-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 6) E-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 7) E-17-bromometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 8) Z-20-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 9) Z-4,20-dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 10) Z-20-bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona,
- 11) E-17-clorometilen-4-ciano-androsten-4-3-ona,
- 12) E-17-clorometilen-4-cloro-androsten-4-3-ona,
- 13) E-21-hidroxí-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona y
- 14) Z-21-hidroxí-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona.

También son objeto de la presente invención, composiciones farmacéuticas, cuya sustancia activa es por lo menos un 17-metilenesteroide de la fórmula general I, pudiendo contener estas composiciones, sustancias

auxiliares y vehículos apropiados, y el uso de estos compuestos para preparar fármacos, especialmente para las indicaciones que se mencionan más adelante.

La cantidad de un compuesto de la fórmula general I a administrar fluctúa dentro de un espectro muy amplio y puede ser cualquier cantidad efectiva. Según la afección que se desea tratar y la forma de administración, la cantidad de compuesto a administrar puede ser de 0,01 µg/kg - 10 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,04 µg/kg - 1 mg/kg de peso corporal por día.

En humanos, esta dosis corresponde a 0,8 µg a 800 mg, preferentemente 3,2 µg a 80 mg por día. [Son correctas estas dosis o sería mejor obviarlas?]

Según la invención, una unidad de dosis contiene 1,6 µg a 200 mg de uno o varios compuestos de la fórmula general 1.

Los compuestos de la invención son apropiados para obtener composiciones y preparaciones farmacéuticas. La sustancia activa contenida en las composiciones farmacéuticas o fármacos son uno o varios de los compuestos de la invención, en caso necesario, mezclados con otras sustancias farmacológica o farmacéuticamente efectivas. La preparación de los fármacos se realiza en forma conocida, pudiendo emplearse sustancias auxiliares farmacéuticas conocidas y habituales y demás vehículos y diluyentes.

Tales vehículos o sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo, los que se recomiendan o mencionan en la siguiente literatura como sustancias auxiliares farmacéuticas, cosméticas y para áreas conexas.: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Tomo 4 (1953), página 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Tomo 52 (1963), página 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie y angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., fascículo 2, 1961, página 72 y. ff.: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik y angrenzende Gebiete, Cantor KG. Aulendorf, Württemberg 1971.

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral o parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden ser implantados en los tejidos.

Para la administración oral se usan cápsulas, píldoras, comprimidos, grageas, etc. Las unidades de dosis pueden contener, además de la sustancia activa, un vehículo farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo, almidón, azúcar, sorbita, gelatina, sustancias deslizantes, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parenteral, las sustancias activas pueden ser disueltas o suspendidas en un diluyente fisiológicamente aceptable. El diluyente suele ser muy frecuentemente un aceite con o sin adición de un agente

activador de la disolución, un agente tensioactivo, un agente que favorece la suspensión o un emulsionante. Entre los ejemplos de los aceites mencionaremos aceite de oliva, de maní, de algodón, de soja, de ricino y de sésamo.

Los compuestos también se pueden usar en forma de inyecciones de depósito o preparados implantable, formulados para permitir la liberación retardada de la sustancia activa

Los implantes pueden contener materiales inertes como p. ej. polímeros biodegradables o siliconas sintéticas tales como caucho siliconado. Las sustancias activas también pueden aplicarse en forma percutánea, por ejemplo, incluidas en un parche.

Para la realización de sistemas intravaginales (p.ej. anillos vaginales) o intrauterinos (p. ej. pesarios, espirales, IUS', Mirena®) cargados con compuestos activos de la fórmula general I, para la administración local son apropiados diferentes polímeros como por ejemplo, polímeros siliconados, etilenvinilacetato, polietileno o polipropileno.

A fin de lograr mejor biodisponibilidad de la sustancia activa, los compuestos también pueden ser formulados como clatratos de ciclodextrina. Para ello, los compuestos se hacen reaccionar con α -, β - o γ -ciclodextrina o sus derivados (PCT/EP95/02656).

Según la invención, los compuestos de la fórmula general I también pueden ser encapsulados con liposomas.

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral o parenteral para las siguientes indicaciones.

Los compuestos de la invención poseen un perfil de efecto de carácter híbrido. Son inhibidores de la 5 α -reductasa y actúan al mismo tiempo como gestágenos. De allí que sean apropiados para el tratamiento de enfermedades que en determinados órganos y tejidos, tanto del hombre como de la mujer son consecuencia, de un nivel aumentado de andrógeno, como por ejemplo ... (Ejemplos). En la mujer, los niveles aumentados de 5 α -dihidroprogesterona pueden contribuir a severos malestares en el síndrome premenstrual. Estos trastornos pueden ser influidos beneficiosamente por inhibición de la 5 α -reductasa.

La presencia simultánea de un efecto gestágeno produce, tanto en el sexo masculino como en el sexo femenino, una inhibición de la función de las gónadas. Este efecto es deseable cuando el tratamiento tiene como objetivo lograr un efecto antifertilidad o una inhibición de la secreción hormonal de las gónadas. Frecuentemente, este caso se da en enfermedades prostáticas (hiperplasia prostática benigna). Otras indicaciones posibles son, además de las afecciones de la próstata, la contracepción en ambos sexos, la alopecia de tipo masculino, el acné y el

hirsutismo. En combinación con otras sustancias hormonales, tales como un estrógeno, testosterona o un andrógeno fuerte, los compuestos de la invención son apropiados como contraceptivos femeninos o masculinos. En este último caso, el efecto de la testosterona se amortigua en la próstata por inhibición de la 5 α -reductasa, mientras que refuerza la actividad gestágena en la gónada masculina, es decir, la inhibición de la espermatogénesis.

Si los compuestos de la invención se usan para la contracepción femenina, pueden usarse solos o en combinación con un estrógeno. Como estrógeno son apropiados básicamente todos los compuestos con efecto estrógeno: los estrógenos que pueden usarse son por ejemplo, etinilestradiol, 17 β -estradiol, así como sus ésteres tales como estradiol-3-benzoato, estradiol-17-valerato, -cipionato, -undecilato, -enantato y/o otros estradiolésteres (US-A-2,611,773, US-A-2,990,414, US-A-2,054,271, US-A-2,225,419 y US-A-2,156,599) y estrógenos conjugados. También pueden usarse según la invención, estradiol-, etinilestradiol- y estron-3-sulfamatos, por ejemplo estron-N,N-dimetilsulfamato, estron-N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-N,N-dimetilsulfamato, etinilestradiol-3-N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-N,N-tetrametilensulfamato, estronsulfamato, estradiol-3-sulfamato, estradiol-3-N,N-dimetilsulfamato, estradiol-3-

N,N-dietilsulfamato, etinilestradiol-3-sulfamato, todos los cuales son derivados profarmacológicos de los respectivos compuestos 3-hidroxi(W. Eiger et al., en J. Steroid Biochem. Molec. Biol., Vol. 55, Nr. 3/4, 395-403, 1995; DE 44 29 398 A1 y DE 44 29 397 A1).

Si los compuestos de la invención se usan para la contracepción masculina, pueden ser usados solos o en combinación con testosterona o un andrógeno fuerte como por ejemplo los siguientes compuestos:... [Ejemplos]

En las siguientes Tablas 1 y 2 se han incluido datos de la actividad del tipo 2 de la 5 α -reductasa en homogeneizados de membrana genital y datos in-vivo de la actividad gestágena

Tabla 1: Actividad del tipo 2 de la 5 α -reductasa en homogeneizados de membrana genital en condiciones optimizadas, con pH 5,5 (IC₅₀(nM))

Unión de receptor de progesterona en citosol uterino, conejo, iniciado: tracer 3H-ORG 2058/ condiciones de incubación 0-4°C; 18h

Sustancia de referencia: progesterona=100%

Compuesto	IC ₅₀ (nM)	PR
progesterona= 100%		

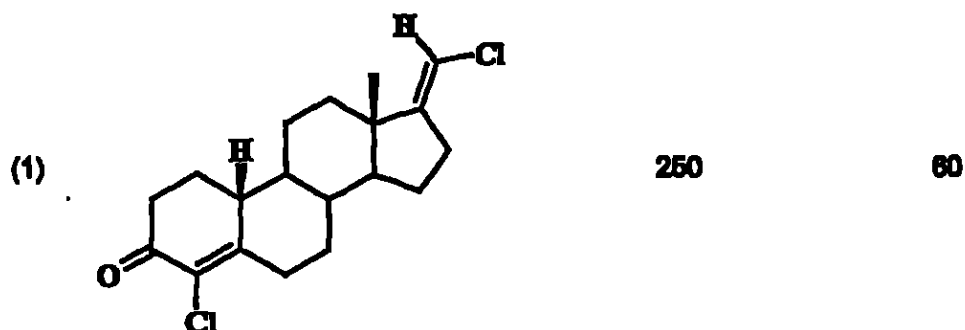
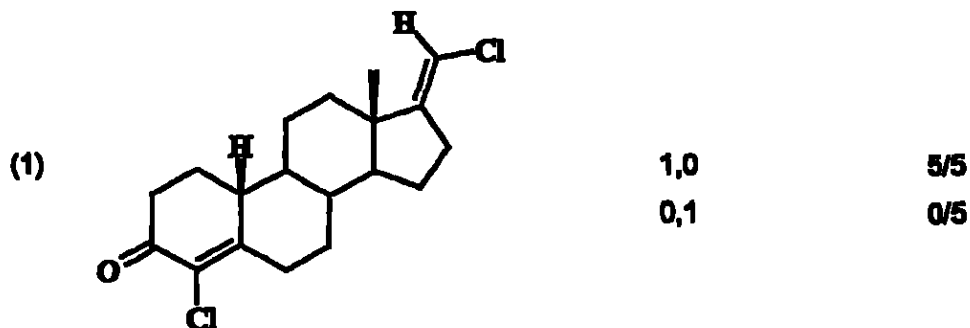


Tabla 2: Datos in-vivo de la actividad gestágena

Ensayo de conservación de la gravidez en el ratón después de aplicación s.c.		
Compuesto	Dosis	
Tasa conserv.	Mg/animal/día s.c. gravidez	



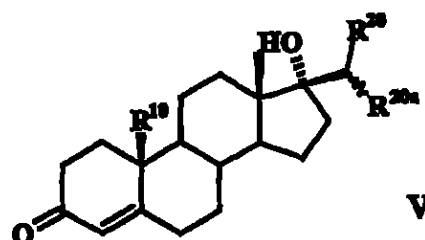
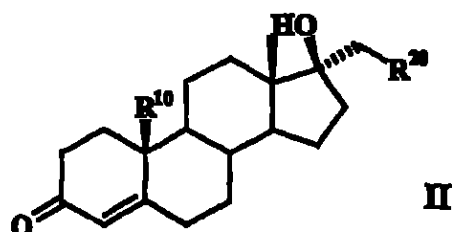
Los datos mencionados en las Tablas 1 y 2 comprueban el perfil de efecto de carácter híbrido de los compuestos de la invención, que actúan como inhibidores de la 5 α -reductasa y como gestágenos [Los ensayos mencionados, son conocidos para el técnico?].

Los compuestos de la invención también son productos intermedios para la síntesis de otros fármacos

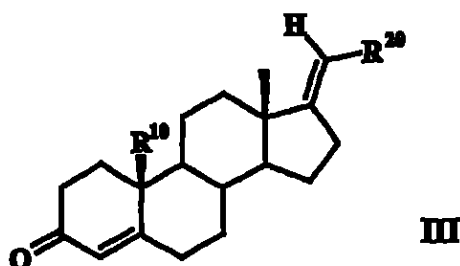
esteroides muy efectivos

[Los materiales iniciales, son conocidos?].

Los 17-metilenesteroides de la fórmula general I de la invención son accesibles a partir de compuestos de la fórmula general II y de la fórmula general V .

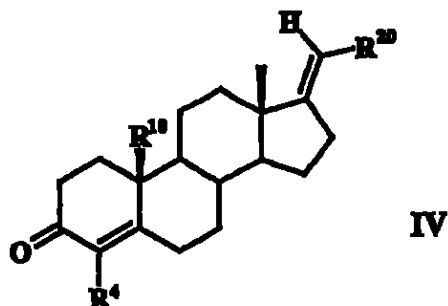


Se obtienen convirtiendo un compuesto de la fórmula general II en un solvente aprótico, preferentemente en piridina o trietilamina, con un cloruro ácido, preferentemente cloruro de tionilo u oxicloruro de fósforo, para obtener un compuesto de la fórmula general III,



se somete este, de manera de por sí conocida, a una epoxidación con H_2O_2 / NaOH en un alcohol, preferentemente metanol o etanol; el 4,5-epóxido resultante se abre con nucleófilos, como halogenuro (ácido halógeno [otros

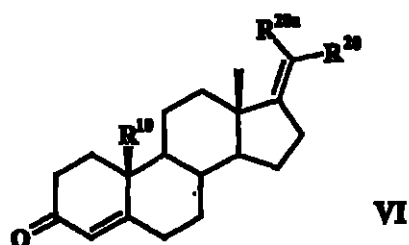
ejemplos]) o pseudohalogenuros [otros ejemplos], en un solvente aprótico dipolar, preferentemente DMSO o DMPU, dioxano o acetona, para dar hidrina halógena- o hidrina pseudohalógena y luego se dehidrata estas con intervención catalítica de ácido mineral, ácido orgánico o ácido sulfónico, tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico o ácido p-toluensulfónico, en un solvente prótico o aprótico como metanol o acetona, para obtener un compuesto de la fórmula general IV



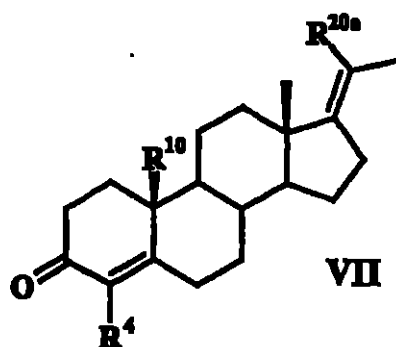
donde R⁴ es un átomo de halógeno o pseudohalógeno, donde R¹⁰ tiene el significado mencionado más arriba y R²⁰ es un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxialquilo-C₁₋₄, un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

También se obtienen 17-metilenesteroides de la fórmula general 1, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general V en un solvente aprótico, preferentemente en piridina o trietilamina, con un cloruro ácido, preferentemente cloruro de tionilo o oxiclорuro de fósforo,

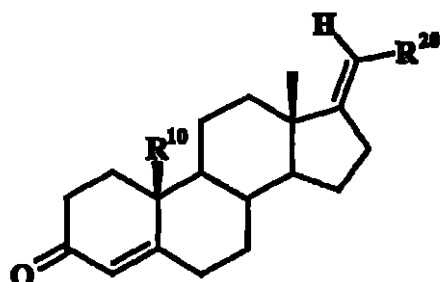
para obtener un compuesto de la fórmula general VI,



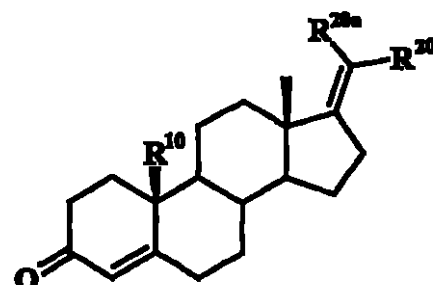
se somete este, de manera de por sí conocida, a una epoxidación con H_2O_2 / NaOH en un alcohol, preferentemente metanol o etanol; el 4,5-epóxido resultante se abre con nucleófilos, como halogenuro (ácido halógeno [otros ejemplos]) o pseudohalogenuros [otros ejemplos], en un solvente aprótico dipolar, preferentemente DMSO o DMPU, dioxano o acetona, para dar hidrina halógena- o hidrina pseudohalógena y luego se deshidrata estos con intervención catalítica de ácido mineral, ácido orgánico o ácido sulfónico, tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico o ácido p-toluensulfónico, en un solvente prótico o aprótico como metanol o acetona, para obtener un compuesto de la fórmula general VII



Finalmente, otros 17-metilenesteroides de la fórmula general I pueden obtenerse convirtiendo un compuesto de la fórmula general III y VI

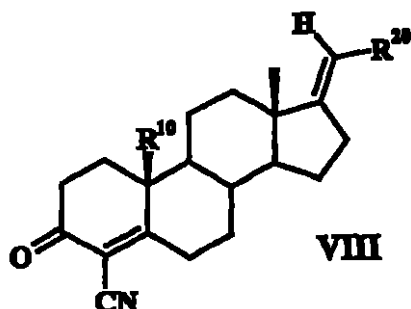


III

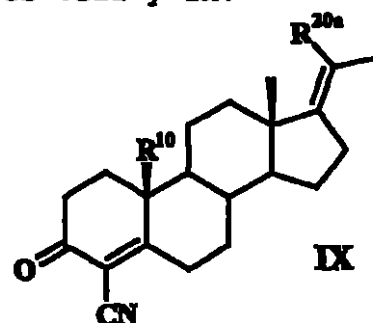


VI

de manera de por sí conocida, (M. Haase-Held, M. Mattis y J. Mann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2999, 1992) con $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4$ en alcoholes, preferentemente en t.-BuOH para obtener los 3,5-seco-cetoácidos, se lleva estos a las lactonas no saturadas con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcCl}$ y se convierte estas con $n\text{-BuLi}/\text{CH}_3\text{CN}$, en un solvente aprótico como THF, en los compuestos de las fórmulas generales VIII y IX.



VIII



IX

Los compuestos de las fórmulas III y IV también se pueden obtener por olefinación carbonílica según WITTIG, HORNER, PETERSON. [Demasiado general; Literatura; Mención de los compuestos que se obtienen con este método]

La invención se explica por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Z-4,20-dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

A) Z-20-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

Se disuelven 9,74 mmol (3,28 g) (20)R-cloro-19-norpregnen-4-3-on-17-ol en 34 ml piridina. Enfriando ligeramente y mientras se agita, se agregan por gotas 12,66 mmol (0,92 ml) cloruro de tionilo. Se agita aprox. 1 h bajo gas protector (argón) y a continuación, la solución de reacción se vierte en agua helada, pH 3-4 ajustado con ácido clorhídrico. El producto pegajoso de la precipitación se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos se lavan a neutro, se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto sólido producido se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (Eluyente: tolueno/acetato de etilo = 95/5) y, si fuera necesario se recristaliza con metanol.

Se obtienen 0,6 g de un producto sólido.

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

B) Z-20-cloro-4 ξ ,5 ξ -epoxi-19-norpregnen-17(20)-3-ona

Se disuelven 2,80 mmol (894 mg) Z-20-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona en una mezcla de 9 ml metanol y 7,3 ml cloruro de metileno y se enfría a 0°C. A esta

solución enfriada se agregan sucesivamente por gotas, bajo gas protector (argón), mientras se agita, 6,31 mmol (0,63 ml) peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,26 mmol (0,3 ml) hidróxido de sodio (c=4 mol/l). Después de terminado el goteo, se aumenta lentamente la temperatura a temperatura ambiente. Después de aprox. 1,5 h de reacción, la mezcla se vierte sobre agua helada y luego se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se obtienen 926 mg de un sólido amarillo claro.

C) Z-4,20-dicloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

Se disuelven 2,71 mmol (896 mg) Z-20-cloro-4 ξ ,5 ξ -epoxi-19-norpregnen-17(20)-3-ona en 25 ml 1,3-dimetiltetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) y se agregan por gotas lentamente 26,54 mmol (2,2 ml) ácido clorhídrico (al 37%). Después de agitar 1 h bajo gas protector (argón), la solución de reacción se vierte sobre solución acuosa helada de bicarbonato de sodio, se aspira el precipitado y finalmente se seca con hidróxido de potasio en el desecador. Se obtienen 353 mg de producto sólido por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 99/1) y siguiente recristalización con metanol/acetona.

P.F.=182-185°C; $[\alpha]_D^{20}=+137^\circ$ (CHCl₃)

80
81**Ejemplo 2****Z-20-bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona****A) Z-20-bromo-19-norpregna-4,17(20)dien-3-ona**

Se disuelven 9,7 mmol (3,7 g) (20)R-bromo-19-norpregnen-4-3-on-17-ol en 39 ml piridina. Se agregan por gotas 12,61 mmol (0,91 ml) cloruro de tionilo mientras se enfría ligeramente y se agita. Se agita aprox. 1 h bajo gas protector (argón) y a continuación la solución de reacción se vierte en agua helada ajustada a pH = 3-4 con ácido clorhídrico. El producto precipitado pegajoso se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos lavados a neutro se secan con sulfato de sodio y se concentran. La espuma amarilla resultante se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5) y, en caso necesario, se recristaliza con metanol/acetona. Se obtienen 536 mg de un sólido amarillo claro.

P.F.=153-158°C; $[\alpha]_D^{20}=+109^\circ$ (CHCl₃)

B) Z-20-bromo-4ξ,5ξ-epoxi-19-norpregnen-17(20)-3-ona

Se disuelven 2,09 mmol (760 mg) Z-20-bromo-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona en una mezcla de 7,8 ml metanol y 6,3 ml cloruro de metileno y se enfrían a 0°C. Se agregan por gotas sucesivamente 4,7 mmol (0,48 ml) peróxido de hidrógeno (al 30%) y 0,94 mmol (0,24 ml) hidróxido de

sodio ($c=4$ mol/l) a la solución enfriada mientras se agita bajo gas protector (argón). Después de terminado el goteo se aumenta lentamente la temperatura a temperatura ambiente. Después de un tiempo de reacción de aprox. 1 hora se agregan 50 ml de agua. Se forma un sistema bifásico que se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos, lavados a neutro se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto sólido amarillo resultante se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5). Se obtienen 680 mg de un producto sólido blanco.

C) Z-20-bromo-4-cloro-19-norpregna-4,17(20)-dien-3-ona

Se disuelven 2,57 mmol (975 mg) Z-20-bromo-4 ξ ,5 ξ -epoxi-19-norpregnen-17(20)-3-ona en 25 ml DMPU y se agregan por gotas lentamente 25,2 mmol (2,09 ml) ácido clorhídrico(al 37%). Después de agitar 1 h bajo gas protector (argón) la solución de reacción se vierte sobre solución acuosa helada de bicarbonato de sodio, se aspira el precipitado y finalmente se seca con hidróxido de potasio en el desecador. Se obtienen 600 mg de cristales blancos por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente tolueno) y siguiente recristalización con metanol/acetona.

P.F.=164-173°C; $[\alpha]_D^{20}=+138^\circ$ (CHCl₃)

Ejemplo 3**E-17-clorometilen-4-cloro-estren-4-3-ona****A) E-17-clorometilen-estren-4-3-ona**

Se disuelven 18,27 mmol (5,9 g) 17 α -clorometil-17-hidroxi-estren-4-3-ona en 60 ml piridina. Se agregan por gotas 21,9 mmol (1,56 ml) cloruro de tionilo mientras se enfría ligeramente y se agita. Se agita aprox. 1 h bajo gas protector (argón) y a continuación la solución de reacción se vierte en agua helada ajustada a pH = 3-4 con ácido clorhídrico. El producto precipitado pegajoso se extrae con cloruro de metileno, los extractos reunidos lavados a neutro se secan con sulfato de sodio y se concentran. El producto resultante se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15). Después de recristalización con acetona, se obtiene 1,6 g de producto.

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

B) E-17-clorometilen-4 ξ ,5 ξ -epoxy-estran-3-ona

Se disuelven bajo gas protector (argón) 3,93 mmol (1,2 g) E-17-clorometilen-estren-4-3-ona en una mezcla de 12 ml metanol y 10 ml cloruro de metileno y se enfrían a 0°C. A la solución enfriada se agregan por gotas sucesivamente 9,2 mmol (0,94 ml) peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,65 mmol (0,4 ml) hidróxido de sodio (c=4 mol/l) mientras se agita. Después de terminado el goteo se aumenta

lentamente la temperatura a la temperatura ambiente. Después de un tiempo de reacción de aprox. 1,5 hora se vierte la mezcla sobre agua helada y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se obtiene 1,1 g de una espuma blanca pegajosa.

C) E-17-clorometilen-4-cloro-estren-4-3-ona

Se disuelven 3,42 mmol (1,1 g) E-17-clorometilen-4 ξ ,5 ξ -epoxi-estran-3-ona en 26 ml DMPU y se agregan por gotas, lentamente 33 mmol (2,74 ml) ácido clorhídrico (al 37%). Después de 1 hora, la solución de reacción se vierte sobre solución acuosa helada de bicarbonato de sodio, se aspira el precipitado y se seca en el desecador sobre hidróxido de potasio. Después de recristalización con acetona se obtienen 760 mg de cristales blancos.

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

Ejemplo 4

E-17-bromometilen-4-cloro-estren-4-3-ona

A) E-17-bromometilen-entren-4-3-ona

Se disuelven 28,58 mmol (10,5 g) 17 α -bromometil-17-hidroxi-estren-4-3-ona en 90 ml piridina. Se agregan por gotas 37,16 mmol (2,7 ml) cloruro de tionilo mientras se enfría ligeramente y se agita. Se agita aprox. 1 h bajo gas protector (argón) y a continuación la solución de reacción se vierte en agua helada ajustada a pH = 3-4 con ácido

clorhídrico. El producto precipitado pegajoso se aspira y se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15). Se obtienen 4,85 g de un sólido amarillento. Después de recristalización con acetona, se obtienen 3,1 g de cristales blancos.

P.F.=153-164°C; $[\alpha]_D^{20}=+15^\circ$ (CHCl₃)

B) E-17-bromometilen-4ξ,5ξ-epoxi-estran-3-ona

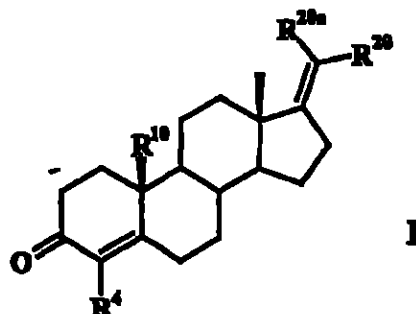
Se disuelven bajo gas protector (argón) 2,86 mmol (1 g) E-17-bromometilen-estren-4-3-ona en una mezcla de 10,5 ml metanol y 8,5 ml cloruro de metileno y se enfría a 0°C. A la solución enfriada se agregan por gotas, mientras se agita, sucesivamente, 6,44 mmol (0,66 ml) peróxido de hidrógeno (al 30%) y 1,26 mmol (0,32 ml) hidróxido de sodio (c=4 mol/l). Después de terminado el goteo se aumenta lentamente la temperatura a la temperatura ambiente. Después de un tiempo de reacción de aprox. 1,5 hora se vierte la mezcla sobre agua helada. Se forma un sistema bifásico que se extrae con cloruro de metileno. Los extractos reunidos, lavados a neutro, se secan con sulfato de sodio y se concentran. Se obtienen 891 mg de una espuma blanca pegajosa.

C. E-17-bromometilen-4-cloro-estren-4-3-ona

Se disuelven 2,38 mmol (aprox. 870 mg) E-17-bromometilen-4ξ,5ξ-epoxi-estran-3-ona en 23 ml DMPU bajo

gas protector (argón) y se agregan por gotas, lentamente 23,33 mmol (1,93 ml) ácido clorhídrico (al 37%). Después de 1 hora, esta solución de reacción se vierte sobre solución acuosa helada de bicarbonato de sodio, se aspira el precipitado y se seca en el desecador con hidróxido de potasio. Por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: tolueno/acetato de etilo = 98/2) y siguiente recristalización con acetona se obtienen 552 mg de cristales blancos.

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

REIVINDICACIONES**1. 17-metilenesteroides de la fórmula general I**

donde

R⁴ es un átomo de halógeno o un pseudohalógeno,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada,

R²⁰ y R^{20a} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, son un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxialquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada o

uno de los radicales R²⁰ y R^{20a} significan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₄ o hidroxialquilo-C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada y el otro radical es un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

2. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R⁴ es un átomo de cloro- o bromo o un grupo ciano.

3. 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque uno de los radicales R²⁰ y R^{20a} es un átomo de hidrógeno o un grupo

metilo y el otro radical es un átomo de flúor-, cloro- o bromo, un grupo azido-, ciano- o rodano o hidroximetilo.

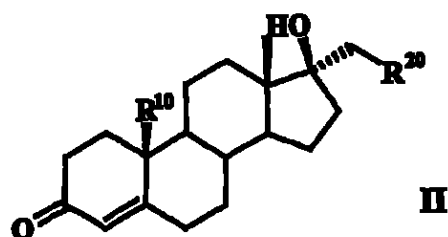
4.17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1,2 o 3 caracterizado porque R^{10} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5.17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, que son

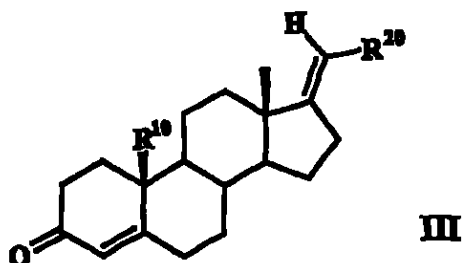
- 15) E-17-clorometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 16) E-17-cianometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 17) Z-17-cianometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 18) Z-17-(1')-cianoetiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 19) Z-17-etiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 20) E-17-etiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 21) E-17-bromometilen-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 22) Z-17-cloretiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 23) Z-17-brometiliden-4-cloro-estren-4-3-ona,
- 24) E-17-clorometilen-4-ciano-androsten-4-3-ona,
- 25) E-17-clorometilen-4-cloro-androsten-4-3-ona,
- 26) E-17-(2')-hidroxietiliden-4-cloro-estren-4-3-ona y
- 27) Z-17-(2')-hidroxietiliden-4-cloro-estren-4-3-ona.

6. Método para preparar 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{20a} es un átomo de hidrógeno, caracterizado porque, se convierte un compuesto

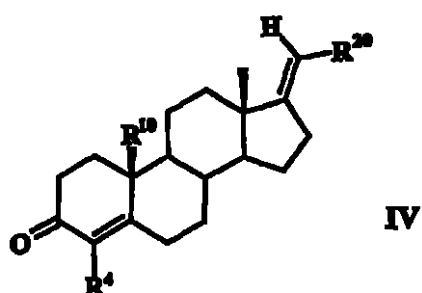
de la fórmula general II,



con un cloruro ácido, en un solvente aprótico para obtener un 17-metilenesteroide de la fórmula general III,

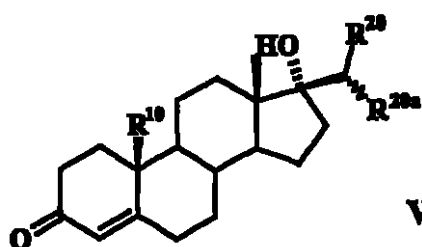


se genera el 4,5-epóxido con $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$, se abre este con un reactivo nucleófilo que se deriva de un átomo de halógeno o pseudohalógeno, en un solvente aprótico dipolar para obtener una hidrina halógena o pseudohalógena y, si fuera necesario se convierte con un ácido mineral, ácido orgánico o ácido sulfónico en un solvente prótico o aprótico con deshidratación, para obtener un compuesto de la fórmula general IV, donde

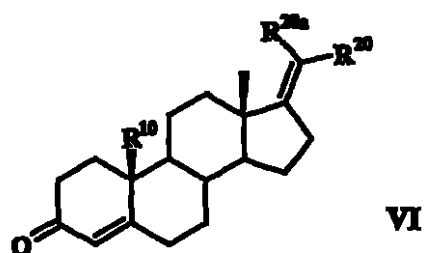


R^4 es un átomo de halógeno o pseudohalógeno, donde R^{10} tiene el significado mencionado en la reivindicación 1 y R^{20} significa un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxialquilo- C_{1-4} , un átomo de halógeno o un pseudohalógeno.

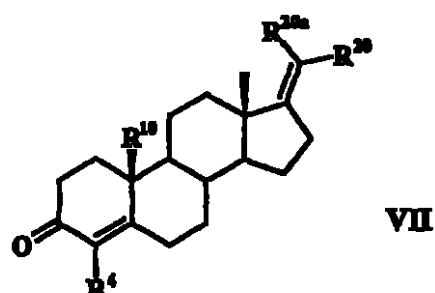
7. Método para preparar 17-metilenesteroides de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se transforma un compuesto de la fórmula general V,



con un cloruro ácido, en un solvente aprótico para obtener un metilenesteroide de la fórmula general VI,



se genera el 4,5-epóxido con H_2O_2 / NaOH , se abre este con un reactivo nucleófilo que se deriva de un átomo de halógeno o pseudohalógeno, en un solvente aprótico dipolar para obtener una hidrina halógena o pseudohalógena y, si fuera necesario se convierte con un ácido mineral, ácido orgánico o ácido sulfónico en un solvente prótico o aprótico con deshidratación para obtener un compuesto de la fórmula general VII,



donde R^4 es un átomo de halógeno o pseudohalógeno, donde R^{10} tiene el significado mencionado en la reivindicación 1 y R^{20} significa un grupo alquilo- C_{1-4} o hidroxi-alquilo- C_{1-4} 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 las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en caso necesario junto con sustancias auxiliares y vehículos farmacéuticamente aceptables.

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

10. Uso de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento de afecciones de la próstata, alopecia de tipo masculino, acné e hirsutismo, para la contracepción masculina y femenina y/o para la inhibición de la 5 α -reductasa.

Resumen:

La invención se relaciona con 17-metilenesteroides, con métodos para su preparación y con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. Los compuestos de la invención poseen un perfil de efecto de carácter híbrido, pues actúan como inhibidores de la 5 α -reductasa y al mismo tiempo como gestágeno. De allí que sean apropiados para el tratamiento de enfermedades que en determinados órganos y tejidos, tanto en el hombre como en la mujer, son consecuencia de un nivel aumentado de andrógeno. En combinación con otras sustancias hormonales, tales como estrógeno, testosterona o un andrógeno fuerte, los compuestos de la invención son apropiados como contraceptivos femeninos y masculinos.

23
4) 94

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts _____	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 09943	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/08/2001	(Früheste) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04/09/2000
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.



Derüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



In der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldzeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

4-HALOGENIERTE 17-METHYLENSTEROIDE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —



wie vom Anmelder vorgeschlagen



keine der Abb.



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07J13/00 A61K31/56 A61K31/57 A61P5/28 A61P5/34		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07J A61K A61P		
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 62, no. 10, 10. Mai 1965 (1965-05-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 11871e, K. BARNIKOL-OETTLER ET AL: "Wittig reaction of steroid ketones" XP002187567 Zusammenfassung & J. PRAKT CHEM., Bd. 27, Nr. 1-2, 1965, Seiten 18-33, -- -/-	1,2,4
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 17. Januar 2002		Abgabedatum des internationalen Recherchenberichts 08/03/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter Watchorn, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JARMAN, MICHAEL ET AL: "Evaluation of some 4-fluoro- and 4-cyano derivatives of DELTA.4, 3-ketosteroids as inhibitors of testosterone 5.alpha.- reductase" retrieved from STN Database accession no. 122:1349 XP002187568 Zusammenfassung & J. ENZYME INHIB. (1994), 8(1), 17-23 ,	1-10
Y	M. CABEZA ET AL: "Synthesis and Pharmacological Evaluation of 4-Halo Progesterone Derivatives as Antiandrogen" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 47, Nr. 9, September 1999 (1999-09), Seiten 1232-1236, XP002187564 TOKYO JP Seite 1233, Spalte 2; Tabelle 1	1-10
Y	LI, XUN ET AL: "Synthesis and in Vitro Evaluation of 4-Substituted N-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-androstene-1 7.beta.-carboxamides as 5.alpha.- Reductase Inhibitors and Antiandrogens" J. MED. CHEM. (1995), 38(9), 1456-61 , XP002187565 Seite 1458; Beispiele 3F,3G; Tabelle 1	1-10
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BRUCHOVSKY, NICHOLAS ET AL: "Kinetic parameters of 5.alpha.- reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic, and carcinomatous human prostates" retrieved from STN Database accession no. 110:5461 XP002187569 Zusammenfassung & J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. (1988), 67(4), 806-16 ,	1-10
	— -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GUARNA, A. ET AL: "Relationship between structure and activity of 5.alpha.- reductase inhibitors" retrieved from STN Database accession no. 123:102007 XP002187570 Zusammenfassung & INT. CONGR. SER. (1994), 1064(SEX HORMONES AND ANTIHORMONES IN ENDOCRINE DEPENDENT PATHOLOGY), 93-108 ,	1-10
Y	US 3 146 239 A (ENRIQUE BATRES ET AL) 25. August 1964 (1964-08-25) Spalte 1, Zeile 10-15; Beispiele I,II	1-10
Y	US 3 232 960 A (FRED KAGAN ET AL) 1. Februar 1966 (1966-02-01) Spalte 1, Zeile 10-15	1-10
Y	WO 98 33506 A (UNIV MARYLAND) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 33; Beispiele I-26; Tabelle 2	1-10
Y	F. A. KINCL ET AL: "Progestational activity of the derivatives of pregnane" CIENCIA (MEX.), Bd. 22, Nr. 1-2, 1962, Seiten 35-37, XP002187566 das ganze Dokument	1-10
Y	EP 0 077 040 A (SEARLE & CO) 20. April 1983 (1983-04-20) Seite 1, Zeile 28-32; Beispiel 2	1-10
Y	US 3 661 940 A (COOMBS ROBERT V ET AL) 9. Mai 1972 (1972-05-09) Spalte 6, Zeile 42-48; Beispiele 1,2	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09943

98.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3146239	A	25-08-1964	KEINE		
US 3232960	A	01-02-1966	KEINE		
WO 9833506	A	06-08-1998	US	5994334 A	30-11-1999
			AU	6045398 A	25-08-1998
			EP	1019060 A1	19-07-2000
			JP	2001510471 T	31-07-2001
			WO	9833506 A1	06-08-1998
			US	6133280 A	17-10-2000
EP 0077040	A	20-04-1983	US	4389345 A	21-06-1983
			AU	8923282 A	14-04-1983
			DK	446982 A	10-04-1983
			EP	0077040 A1	20-04-1983
			ES	516372 D0	16-12-1983
			ES	8401496 A1	01-03-1984
			JP	58072600 A	30-04-1983
			NO	823374 A	11-04-1983
			PT	75664 A ,B	01-11-1982
			ZA	8207381 A	30-11-1983
US 3661940	A	09-05-1972	KEINE		

**TRATADO SOBRE COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES**

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Normas 43 y 44 PCT)

Referencia del solicitante o abogado: -

PROCEDIMIENTO ADICIONAL: ver Comunicación sobre el envío del Informe de Búsqueda Internacional (Formulario PCT/ISA/220) y, si es relevante, el Punto 5 más abajo

Número de referencia internacional: PCT/EP 01/09943

Fecha de solicitud internacional: 29/08/2001

Fecha (más antigua) de prioridad: 04/09/2000

Solicitante: JENAPHARM GMBH & CO. KG

Este Reporte de Búsqueda Internacional fue elaborado por la Autoridad de Búsqueda y se le envía al solicitante conforme al Artículo 18. Una copia se envía a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional contiene 4 hojas.

X Se adjunta demás una copia de los documentos respecto al estado de la técnica mencionados en este reporte.

1. Base del Reporte

a. Respecto al idioma, la búsqueda internacional se hizo sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el que ésta fue presentada, en tanto bajo este Punto no se indique otra cosa distinta.

 La Búsqueda Internacional se hizo sobre la base de una traducción de la solicitud internacional presentada ante la Autoridad (Norma 23.1 b).

b. Respecto a la secuencia nucleótida y/o de aminoácidos revelada en la solicitud internacional, la Búsqueda Internacional se hizo sobre la base del protocolo de secuencia que

- ☐ está contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
 - ☐ fue entregado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
 - ☐ fue entregado posteriormente a la Autoridad en forma escrita.
 - ☐ fue entregado posteriormente a la Autoridad en forma legible por computador.
 - ☐ Se presentó la explicación de que el protocolo de secuencia escrito entregado posteriormente no va más allá del contenido revelado de la solicitud internacional en el momento de la solicitud.
 - ☐ Se presentó la explicación de que la informaciones contenidas en la forma legible por computador corresponden al protocolo de secuencia escrito.
2. ☐ Determinadas reivindicaciones no pudieron ser sometidas a búsqueda (ver Campo I).
3. ☐ Defectuosa homogeneidad de la invención (ver Campo II)
4. Respecto al título de la invención
- ☐ Se acepta el texto presentado por el solicitante.
 - ☒ La Autoridad estableció el texto como sigue:
17-METILEN ESTEROIDES 4-HALOGENADOS, METODO PARA SU PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS
5. Respecto al resumen
- ☒ Se acepta el texto presentado por el solicitante.
 - ☐ El solicitante puede presentar su punto de vista a la Autoridad dentro del plazo de un mes luego de la fecha del envío de este reporte de búsqueda internacional.
6. El siguiente dibujo se ha de publicar junto con el resumen: Figura No. ---
- ☐ como lo sugiere el solicitante.
 - ☐ porque el solicitante no sugirió ninguna Figura.
 - ☐ porque esta Figura identifica mejor la invención.
 - ☐ ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/09943

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO

IPK 7 C07J13/00 A61K31/56 A61K31/57 A61P5/28 A61P5/34

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o tanto con la clasificación nacional como con la IPK.

B. AREAS BUSCADAS

Material mínimo de examen sometido a búsqueda (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación):

IPK 7 C07J A61/K A61P

Documentación buscada que no hace parte del material mínimo de examen, si ella pertenece a las áreas buscadas: -

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, términos de búsqueda usados)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

<u>Categoría*</u>	<u>Documento</u>	<u>No. de reivindicación relevante</u>
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 62, no. 10, 10 Mayo 1965 Columbus, Ohio, E.U. Abstract no. 11871e, K. BARNIKOL-OETTLER Y COLABORAORES: "Wittig reaction of steroid ketones" XP002187567 Resumen & J. PRAKT CHEM., vol 27, No. 1-2, 1965, páginas 18-33 página 638, párrafo 2 - página 640	1,2,4

X En la continuación del Campo C se citan otros documentos

X Ver en Anexo miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de los documentos citados:

"X" Documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa o no puede ser considerada

basada en una actividad inventiva cuando el documento se toma individualmente

"Y" Documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención reivindicada involucre un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o con varios de dichos documentos, siendo tal combinación obvia para las personas que tienen experiencia en este campo de la técnica.

Fecha de la conclusión de la búsqueda internacional:

17 Enero 2002

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional:

08/03/2002

Nombre y dirección postal de la autoridad internacional de búsqueda:

Oficina Europea de Patentes

P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Funcionario autorizado: Watchorn, P

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

<u>Categoría*</u>	<u>Documento</u>	<u>No. de reivindicación relevante</u>
Y	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS OHIO, E.U.; JARMAN, MICHAEL Y COLABORADORES: "Evaluation of some 4-fluoro- and 4-cyano derivatives f of .DELTA.4, 3-ketoesterooids as inhibitors of testosterone 5.alpha.-reductase" recuperado de STN Database acceso no. 122:1349 XP002187568 Resumen & J. ENZYME INHIB. (1994), 8(1), 17-23	1-10
Y	M. CABEZA Y COLABORADORES: "Synthesis and Pharmacological Evaluation of 4-Halo Progesterone Derivatives as Antiandrogen" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN Vol. 47, No. 9, Septiembre 1999 Páginas 1232-1236, XP002187564 Tokio JP Página 1233, columna 2; tabla 1	1-10

Y	LI, XUN Y COLABORADORES: "Synthesis and In Vitro Evaluation of 4-Substituted N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-4-androstene-1 7.beta.-carboxamidas as 5.alpha.-Reductase Inhibitors and Antiandrogens" J. MED. CHEM. (1965), 38(9), 1456-61, XP002187561 Página 1458; ejemplos 3F, 3G; tabla 1	1-10
Y	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS OHIO, E.U.; BRUCHOVSKY, NICOLAS Y COLABORADORES: "Kinetic parameters of 5.alpha.-reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic, and carcinomatus human prostates" recuperado de STN Database acceso no. 110:5461 XP002187569 Resumen & J. CLIN. ENDOCRINOL. METAB. (1988), 67(4), 806/16	1-10
Y	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS OHIO, E.U.; GUARNA, A. Y COLABORADORES: "Relationship between structure and activity of 5.alpha.-reductase inhibitors" recuperado de STN Database acceso no. 123:102007 XP002187570 Resumen & INT. CONGR. SER. (1994), 1064 (SEX HORMONES AND ANTIHORMONES IN ENDOCRINE DEPENDENT PATHOLOGY), 93-108	1-10
Y	US 3 146 239 A (ENRIQUE BATRES Y COLABORADORES) 25 Agosto 1964 Columna 1, líneas 10-15; ejemplos I, II	1-10
Y	US 3 232 960 A (FRED KAGAN Y COLABORADORES) 1 Febrero 1996 Columna 1, líneas 10-15	1-10
Y	WO 98 33506 A (UNIV MARYLAND) 6 Agosto 1998 Página 33; ejemplos I-26; tabla 2	1-10

Y	F. A. KINCL Y COLABORADORES: "Progestational activity of the derivatives of pregnane" CIENCIA (MEX.), Vol 22, No. 1-2, 1962, páginas 35-37 XP002187566 todo el documento	1-10
Y	EP 0 077 040 A (SEARLE & CO) 20 Abril 1983 Página 1, líneas 28-32; ejemplo 2	1-10
Y	US 3 661 940 A (COOMBS ROBERT V Y COLABORADORES) 9 Mayo 1972 Columna 6, líneas 42-48; ejemplos 1,2	1-10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional No. PCT/EP 01/09943

Documento Patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 3146239	A	25-08-1964	NINGUNO	
US 3232960	A	01-02-1966	NINGUNO	
WO 9833506	A	06-08-1988	US 5994334 A	30-11-1999
			AU 6045398 A	25-08-1998
			EP 10190660 A1	19-07-2000
			JP 2001510471 T	31-07-2001
			WO 9833506 A1	06-08-1998
			US 6133280 A	17-10-2000
EP 0077040	A	20-04-1983	US 4389345 A	21-06-1983
			AU 8923282 A	14-04-1983
			DK 446982 A	10-04-1983
			EP 0077040 A1	20-04-1983
			ES 516373 D0	16-12-1983
			ES 8401496 A1	01-03-1984
			JP 58072600 A	30-04-1983
			NO 823374 A	11-04-1983
			PT 75664 A, B	01-11-1982
			ZA 8207381 A	30-11-1983
US 3661940	A	09-05-1972	NINGUNO	

C 5249 57 100 106

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

05. AUG 2002

An

Cramer, Eva-Maria
JENAPHARM GMBH & CO. KG
Otto-Schott-Strasse 15
D-07745 Jena
ALLEMAGNE

52418

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

02/08/2002

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

52118

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09943

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)

29/08/2001

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

04/09/2000

Anmelder

JENAPHARM GMBH & CO. KG et al

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einschichtung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro mit Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Über die Entscheidung, ob die beanspruchte Erfindung patentfähig ist oder nicht, kann jedes ausgewählte Amt Kriterien aufstellen, die zusätzlich zu oder abweichend von denen sind, die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrundeliegen (siehe Artikel 27 (5), 33(5)). Zusätzliche Kriterien könnten z.B. einschließen: Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde

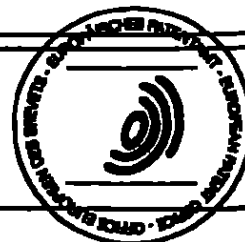


Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patontoren 2
NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

SMITH X M

Tel. (+49-89) 2399 2828



**TRATADO SOBRE COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES**

PCT

**COMUNICACION SOBRE EL ENVIO
DEL REPORTE DEL EXAMEN PROVISIONAL INTERNACIONAL**

**Remitente: AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN
PROVISIONAL INTERNACIONAL**

Para:

Cramer, Eva-Maria
JENAPHARM GMBH & CO. KG
Otto-Schott-Strasse 15
D-07745 Jena, ALEMANIA

Fecha de envío: 02/08/2002

Referencia del solicitante o abogado: 52118

COMUNICACION IMPORTANTE

Número de referencia internacional: PCT/EP 01/09943

Fecha de solicitud internacional: 29/08/2001

Fecha de prioridad: 04/09/2000

Solicitante: JENAPHARM GMBH & CO. KG y colaboradores

1. Al solicitante se le comunica que mediante la presente la autoridad encargada del examen provisional internacional le envía, eventualmente con los respectivos anexos, el reporte del examen provisional internacional elaborado para la solicitud internacional.
2. Una copia del reporte -eventualmente con los respectivos anexos- se envía a la Oficina Internacional para que la transmita a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará y enviará a esa oficina una traducción del reporte (pero no de los anexos) al idioma Inglés.

4. RECORDATORI

Para iniciar la fase nacional el solicitante debe efectuar dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso posteriormente) determinadas acciones ante cada oficina seleccionada (entrega de traducciones y pago de los honorarios nacionales) (Artículo 39(1)) (ver también la información transmitida a través de la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si a una oficina seleccionada se le debe enviar una traducción de la solicitud internacional, entonces dicha traducción ha de contener también las traducciones de todos los anexos al reporte del examen provisional internacional. Es tarea del solicitante preparar tales traducciones y hacerlas llegar a las correspondientes oficinas seleccionadas.

Otros detalles sobre los plazos y los requisitos normativos de las oficinas seleccionadas se encuentran en el Volumen II de la Guía PCT para Solicitantes.

Cada oficina elegida puede establecer criterios sobre la decisión si la invención reivindicada es o no patentable, criterios los cuales son adicionales o distintos de aquellos en que se basa el reporte de prueba provisional internacional (ver Artículo 27 (5), 33 (5)). Los criterios adicionales pueden incluir p. ej.: Excepciones de la patentabilidad, requisitos para la publicación de la invención así como claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen internacional:

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich

Funcionario autorizado:

SMITH K M

108
109

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

108
109

Linz. FDS
05. Aug 2002
1376

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52118	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 09943	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 29/08/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04/09/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J13/00		
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG et al		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

I ☒ Grundlage des Berichts

II ☐ Priorität

III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen

VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 28/03/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30/07/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828 

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt)(Juli 1998)

I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 68.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern).

**TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES**

PCT

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

(Artículo 36 y Norma 70 PCT)

Referencia del solicitante o abogado: 52118

PROCEDIMIENTO ADICIONAL: Ver Comunicación sobre el envío del reporte de examen internacional provisional (Formato PCT/IPEA/416)

No. de referencia internacional: PCT/EP 01/09943

Fecha de solicitud internacional: 29/08/2001

Fecha de prioridad: 104/09/2000

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o Clasificación Nacional e IPK: C07J13/00

Solicitante: JENAPHARM GMBH & CO. KG y colaboradores

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2. Este REPORTE comprende en total 2 hojas incluyendo esta hoja de cubierta

— Además se adjuntan a este reporte ANEXOS; se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y son fundamento de este reporte, y/u hojas con correcciones efectuadas por esta autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Pautas Administrativas del PCT).

Estos Anexos comprenden en total __ hojas.

3. Este reporte contiene informaciones y las correspondientes páginas respecto a los siguientes puntos:
 - I ☒ Base del reporte
 - II ☐ Prioridad
 - III ☐ Ninguna elaboración de un reporte sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
 - IV ☐ Falta de unidad de la invención
 - V ☒ Verificación fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la

aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones
para apoyar dicha verificación

- VI _ Determinados documentos citados
- VII _ Determinadas deficiencias de la solicitud internacional
- VIII _ Determinadas observaciones a la solicitud internacional

Fecha de entrega de la solicitud: 28/03/2002

Fecha de elaboración de este reporte: 30/07/2002

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen internacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich

Funcionario autorizado: VERHULST W

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

No. de referencia internacional PCT/EP 01/09943

I. Base del reporte

La base de este reporte son los documentos de solicitud en la versión originalmente presentada

V. Constatación fundamentada según Norma 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

Considerando los documentos señalados en el reporte de búsqueda internacional, se establece que la invención, tal cual ella está caracterizada al menos en algunas de las reivindicaciones, aparentemente no cumple con los criterios especificados en el Artículo 33 (1) PTC, es decir no se puede considerar como nueva y/o como basada en actividad inventiva (ver reporte de búsqueda internacional), en particular los documentos señalados con X y/o Y y los correspondientes números de reivindicación).

PATENT COÖPERATION TREATY

114

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2bis) g. F.D.

30. Nov. 2001

2620

To:

JENAPHARM GMBH & CO. KG
Cramer, Eva-Maria
Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 22 November 2001 (22.11.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference	International application No. PCT/EP01/09943

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:

JENAPHARM GMBH & CO. KG (for all designated States except US)
MENZENBACH, Bernd et al (for US)

International filing date : 29 August 2001 (29.08.01)
Priority date(s) claimed : 04 September 2000 (04.09.00)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 08 November 2001 (08.11.01)
List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National : AE,AG,AU,BA,BB,BG,BR,CA,CN,CO,CR,CU,CZ,DM,DZ,EC,EE,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,
IS,JP,KP,KR,LC,LK,LR,LS,MA,MG,MN,MX,NO,NZ,PL,SG,SK,TT,UA,US,UZ,VN,YU,ZA

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
☒ confirmation of precautionary designations
☒ requirements regarding priority documents

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: N. Wagner
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is 20 MONTHS from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, 30 MONTHS from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 18 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, 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 designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1986 and 6 September 1987, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1986 and 6 September 1987, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

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.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 18 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 18-month time limit.

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 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that 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 18-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 18-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 or 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 to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP01/09943

3) 116

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

JENAPHARM GMBH & CO. KG
Cramer, Eva-Maria
Otto-Schott-Strasse 15
07745 Jena
ALLEMAGNE

Eing. FDS

28. Jan. 2002

199

Date of mailing (day/month/year) 21 January 2002 (21.01.02)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP01/09943	International filing date (day/month/year) 29 August 2001 (29.08.01)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 September 2000 (04.09.00)
Applicant JENAPHARM GMBH & CO. KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. 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). In such a case, 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.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, 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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 Sept 2000 (04.09.00)	100 43 846.6	DE	14 Janu 2002 (14.01.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer N. Wagner
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/304 (July 1998)

004804401

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

ANDREA POSE

Fecha