



No. 11-166108-00000-0000

Fecha: 2011-12-02 10:43:06
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 83



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: 17β-ALOUIL-17α-OXI-ESTRATRIENOS

SOLICITANTE: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 02 de Diciembre de 2011

P2011/000214

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-166108-00000-0000

Fecha: 2011-12-02 10:43:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 83

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000214

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/003204

Fecha Mayo 26, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/139411

Fecha Diciembre 9, 2010

6

Título (54) 17β-ALQUIL-17α-OXI-ESTRATRIENOS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/56.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

junio 04, 2009

(31) Número de Solicitud

09075249.4

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Noviembre de 2011

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. **11-103.122**

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☒

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2010/003204

Rolf BOHLMANN

Kuehler Weg 6a,
14055 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Nikolaus HEINRICH

Sponholzstr. 8,
12159 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Jan HÜBNER

Alice- und Hella-Hirsch-Ring 14,
10317 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Georg KETTSCHAU

Kavalierstr. 15,
13187 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Hermann KÜNZER

Turiner Str. 4,
13347 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Philip LIENAU

Jahnstr. 13,
10967 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Michael GERISCH

Schlieffenstr. 88,
42329 Wuppertal, Alemania
Nacionalidad: Alemana

A

Silke KÖHR

Fritz-Reuter-Allee 146,
12359 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Dieter LANG

Wimmersberger Str. 60,
42553 Velbert, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Karsten DENNER

Str. 97, Nr. 38
13156 Berlin, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Michael SANDER

Hausacker 13,
51503 Rösrath Hoffnungsthal, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Jens HOFFMANN

Walterstr. 13,
16567 Mühlenbeck, Alemania
Nacionalidad: Alemana

Tim WINTERMANTEL

Maybachstr. 48 a
50670 Köln, Alemania
Nacionalidad: Alemana

3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 115956

Bogotá D.C., Noviembre 29 de 2011 - 14:40:25

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396074	29/11/2011	4.599.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

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

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-166108-00000-0000

Fecha: 2011-12-02 10:43:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 83

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

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

Noviembre 29 de 2011 - 14:40:27

C

CO

Registerbescheinigung gemäß § 21 Abs. 1 und 2 BNotO

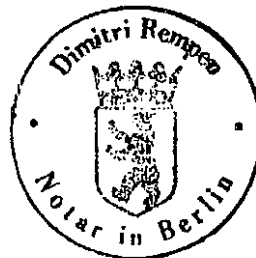
Aufgrund meiner Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Charlottenburg zur
Geschäftsnummer HRB 283 B am 01.08.2011 bescheinige ich hiermit:

Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 14.02.2011 hat die Bayer Schering Pharma
Aktiengesellschaft die Firma (§ 1 Absatz 1 der Satzung) in Bayer Pharma Aktiengesellschaft
geändert.

Die Eintragung im Handelsregister erfolgte am 01.07.2011.

Berlin, 1. August 2011


Notarvertreter



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Rechtsanwalt Stefan Röhnisch

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter

des Notars in Berlin Dimitri Rempen

4. sie ist versehen mit dem Siegel

des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 5. August 2011

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101a E-F 6356/11

9. Siegel

10. Unterschrift
im Auftrage

(Dr. Gerwing)

Richter am Landgericht



PCO 911316
N 014090248

1 FOLIO 444.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CIENTO DIECISÉIS.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE,
3 Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER PHARMA AKTIENGESELLS-
4 CHAFT.-----

5 En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día CINCO
6 de SEPTIEMBRE del año DOS MIL ONCE, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Au-
7 torizante, titular del Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Dagmar MESSERER,
8 argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli,
9 soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de
10 Identificación Tributaria número 27-2038389-27, domiciliada legalmente en la Avenida
11 Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es ma-
12 yor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRI-
13 MERO: Que la Sociedad "BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT", con domi-
14 lio en Muellerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 1º de Agosto de
15 2011 en dicho país, un Poder, el cual mediante Escritura número 115, del día de la fecha otor-
16 gada ante mí, al folio 441, protocolo corriente de este Registro Notarial a mi cargo, fue incor-
17 porado y transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista y en lo perti-
18 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el referido po-
19 der se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni
20 limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia DICE: Que en uso de la
21 facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder mencionado a favor Carlos
22 Reinaldo OLARTE y/o Juan Guillermo MOURE PÉREZ, al sólo y único objeto de que en
23 nombre y representación de la Sociedad "BAYER PHARMA AKTIENGESELLS-



N 014090248

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

rados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcrito en lo
pertinente dice: "FOLIO 441.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CIENTO
QUINCE.- ...- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ..., el día CINCO de SEPTIEMBRE
del año DOS MIL ONCE, ante mí ..., Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial
número 1788, COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de
1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
cional de Identidad Número 20.383.892, ..., domiciliada legalmente en la Avenida Leandro
N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de
edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: Que a los efec-
tos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANS-
CRIPCIÓN en este protocolo del PODER que fuera conferido en Berlín, Alemania, el 1º de
Agosto de 2011, por la Sociedad "BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT", con do-
micilio en Muellerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, a favor de Gerardo MESSERER y/o
Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A., indistintamente,
sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago
constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo
solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas
por notario en idioma alemán, debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla
de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma
nacional por la Traductora Pública Liliana Carlota Spitzer de Córdoba.- b) Que la compare-
ciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuen-
cia, me hace entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su
respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcrito dice: "PO-



ACTUACION NOTARIAL



N 014090249

1 Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente
2 poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas
3 ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de
4 marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efec-
5 to los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al
6 objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declara-
7 ciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios,
8 aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario
9 ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato
10 para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que ac-
11 tualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica
12 ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y mode-
13 los y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo
14 sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o
15 comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de arti-
16 culos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
17 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas,
18 patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, hacien-
19 do las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán presentarse con escritos,
20 querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testi-
21 gos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombra-
22 mientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar
23 de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renun-



N 014090249

sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general 26
practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Po- 27
drán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. Dado y firmado en - Sigue 28
una firma ilegible (Aclarado:) ppa Dr. Walter Klose (Sigue texto en idioma inglés). Sigue otra 29
firma ilegible (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut (Sigue texto en idioma inglés)".- ES COPIA 30
FIEL, doy fe.- En hojas adjuntas constan: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en 31
el poder en idioma alemán, efectuada por el Abogado Stefan Röhnisch, representante legal del 32
Escribano de Berlín, Alemania, Dimitri Rempen; y b) La respectiva legalización de la firma y 33
sello del nombrado Abogado (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octu- 34
bre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 35
Alemania, Doctor Gerwing.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional 36
la que transcribe textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PÚBLICA.- Adjunto a un Poder re- 37
dactado en idioma español consta: Registro Notarial N° R 333/2011.- He aclarado la prohibi- 38
ción de colaboración en el sentido del art. 3 inc. 1 N° 7 de la ley alemana de certificaciones. 39
Los interesados han contestado por la negativa a la pregunta en cuanto a una actuación previa 40
en el sentido de dicha ley.- Certifico la autenticidad de las firmas estampadas en mi presencia 41
de: a) Sr. Dr. Walter Klose, nacido el 26.12.1952, y b) Sra. Dra. Christiane Noeske-Jungblut, 42
nacida el 26.06.1957, - ambos de mi conocimiento y con domicilio comercial en 13353 Ber- 43
lín, Müllerstraße 178 - Al mismo tiempo certifico que, habiendo visto en el día de la fecha el 44
registro electrónico de comercio, del Juzgado de Primera Instancia de Charlottenburg respecto 45
del número inscripción HR B 283, que la empresa Bayer Pharma Aktiengesellschaft, con sede 46
en Berlín, está inscrita con el citado número ante el Registro de Comercio y que la precitada 47
Sra. Dra. Noeske-Jungblut y el precitado Sr. Dr. Klose están autorizados a firmar en forma 48



N 014090250

sello adherido - ... - Firmado en Berlín el 1.08.2011 por el representante del Escribano.- Ad-
junto: Apostilla (Convention de La Haye du 5 octobre 1961).- 1. País: República Federal
Alemana.- El presente documento - 2. Está firmado por el abogado Stefan Röhnisch - 3. En
su calidad de representante legal del Escribano en Berlín Dimitri Rempen - 4. Estando provis-
to con el sello del Escribano - Confirmado - 5. En Berlín 6. El 5.08.2011 - 7. por el Presiden-
te del Juzgado Regional en Berlín - 8. bajo el número 9101a E-F 6352/11 - 9. Sello - Consta
un sello adherido.- 10. Firma - Consta firma (aclarada) del Juez del Juzgado Regional, Dr.
Gerwing.- ES TRADUCCIÓN FIEL al idioma español de la parte pertinente del documento
adjunto en idioma alemán que he tenido a la vista, la que sello y firmo en Buenos Aires el
29.08.2011.- Hay una firma ilegible.- Hay un sello que dice: "Liliana C. Spitzer - Mat. 502 -
Traductora Pública - Inglés - Alemán - Mac. F. 233 - T. IV - Nac. F. 232 - T. IV - Prov. F.
177 - T. V - Roque s. Peña 1690 - Tel. 4790-8588 - Olivos".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A
continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA
CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº 70221/11. Sigue una firma
ilegible: Sergio Alejandro Iervasi".- ES COPIA FIEL, doy fe.- ...- A continuación sigue la
legalización de la firma de la nombrada traductora, ...- En este estado la compareciente DICE:
que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el
Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera
copia de la presente para Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSE-
RER y/o MOELLER & CO. S.A.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente
(Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.-
Informo a la compareciente respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente
escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la compareciente,

CECBA - LEY404 GGBA

APOSTILLA

110906 **116556**



06/09/2011

10:29:15

CECBA - LEY404 GGBA
LEGALIZACION

110906 **477202**



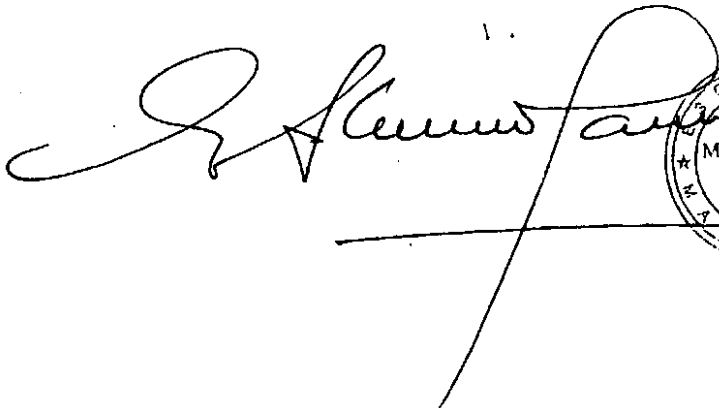
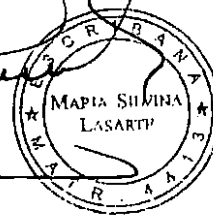
06/09/2011

10:29:15



V 014090250

FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO:** Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y c) Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compareciente** (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: **MARÍA SILVINA LASARTE**. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 444 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. **PARA LA PODERDANTE** expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 014090248 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-



L 010347255

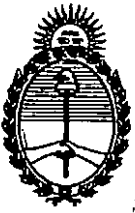
EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **110906477202/0**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, **Martes 6 de Septiembre de 2011**


ESC. MARIA CRISTINA ESTER MOORE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

A 0037952



MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- ## 10. Firma



интервью

ESC. MARIA BELEN OYHARANARTE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

DE
JOS
D de
RES

[illegible]

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Dezember 2010 (09.12.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/139411 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/56 (2006.01) C07J 3/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/003204

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2010 (26.05.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09075249.4 4. Juni 2009 (04.06.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOHLMANN, Ralf [DE/DE]; Kuehler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). HEINRICH, Nikolaus [DE/DE]; Sponholzstr. 8, 12159 Berlin (DE). HÜBNER, Jan [DE/DE]; Alice- und Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). KETTSCHAU, Georg [DE/DE]; Kavalierstr. 15, 13187 Berlin (DE). KÜNZER, Hermann [DE/DE]; Turiner Str. 4, 13347 Berlin (DE). LIENAU, Philip [DE/DE]; Pücklerstr. 33, 10997 Berlin (DE). GERISCH, Michael [DE/DE]; Schlieffenstr. 88, 42329 Wuppertal (DE). MÜLLER, Silke [DE/DE]; Fritz-Reuter-Allee 146, 12359 Berlin (DE). LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). DENNER, Karsten [DE/DE]; Str. 97, Nr. 38, 13156 Berlin (DE). SANDER, Michael [DE/DE]; Franz-Lenders-Str. 31, 50226 Frechen (DE). HOFFMANN, Jens [DE/DE]; Walterstr. 13, 16567 Mühlenbeck (DE). WIN-

TERMANTEL, Tim [DE/DE]; Maybachstr. 48a, 50670 Köln (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Patents and Licensing, Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

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

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

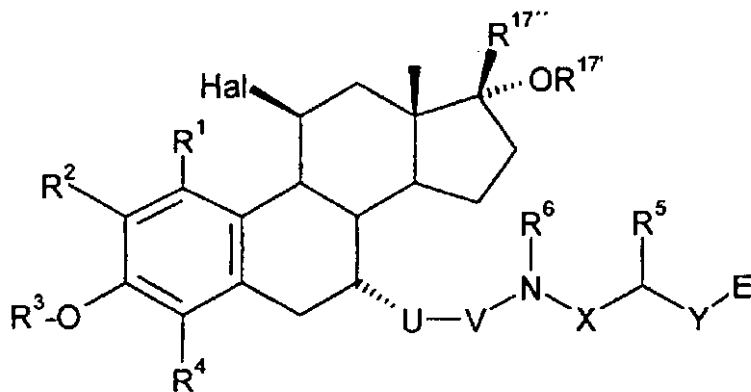
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 17 β -ALKYL-17 α -OXY-ESTRATRIENES

(54) Bezeichnung : 17 β -ALKYL-17 α -OXY-ESTRATRIENE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 17 β -alkyl-17 α -oxy-estratrienes of formula (I), methods for producing the same, the use of the 17 β -alkyl-17 α -oxy-estratrienes for producing medicaments, and pharmaceutical preparations containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene der Formel (I), Verfahren zu deren Herstellung, Verwendung der 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene zur Herstellung von Arzneimitteln sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate.

WO 2010/139411 A3

WO 2010/139411 A3



(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recher-
chenberichts:

10. März 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/003204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/56 C07J3/00
ADD.

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)

A61K C07J

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/045972 A1 (SCHERING AG [DE]) 5 June 2003 (2003-06-05) the whole document -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2011

Date of mailing of the international search report

17/01/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tabanella, Stefania

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/003204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03045972	A1	05-06-2003	
		AR 037674 A1	01-12-2004
		AT 396198 T	15-06-2008
		AU 2002360949 A1	10-06-2003
		BR 0214469 A	13-10-2004
		CA 2468412 A1	05-06-2003
		CN 1617879 A	18-05-2005
		CN 1637015 A	13-07-2005
		DE 10159217 A1	05-06-2003
		DK 1448591 T3	29-09-2008
		EP 1448591 A1	25-08-2004
		EP 1916254 A2	30-04-2008
		ES 2307819 T3	01-12-2008
		HK 1077832 A1	19-03-2010
		HK 1079215 A1	06-02-2008
		IL 162200 A	30-06-2010
		JP 2005513039 T	12-05-2005
		JP 4335820 B2	30-09-2009
		JP 2005120110 A	12-05-2005
		JP 2006306896 A	09-11-2006
		MX PA04005015 A	08-04-2005
		NO 326241 B1	27-10-2008
		RU 2285009 C2	10-10-2006
		RU 2339643 C2	27-11-2008
		TW 256891 B	21-06-2006
		US 2006009436 A1	12-01-2006
		US 2003191099 A1	09-10-2003
		UY 27552 A1	30-06-2003
		ZA 200405029 A	29-07-2009
		ZA 200407868 A	26-04-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/003204

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K31/56 C07J3/00

ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K C07J

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/045972 A1 (SCHERING AG [DE]) 5. Juni 2003 (2003-06-05) das ganze Dokument -----	1-17



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

11. Januar 2011

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17/01/2011

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Tabanella, Stefania

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/003204

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03045972	A1	05-06-2003	
		AR 037674 A1	01-12-2004
		AT 396198 T	15-06-2008
		AU 2002360949 A1	10-06-2003
		BR 0214469 A	13-10-2004
		CA 2468412 A1	05-06-2003
		CN 1617879 A	18-05-2005
		CN 1637015 A	13-07-2005
		DE 10159217 A1	05-06-2003
		DK 1448591 T3	29-09-2008
		EP 1448591 A1	25-08-2004
		EP 1916254 A2	30-04-2008
		ES 2307819 T3	01-12-2008
		HK 1077832 A1	19-03-2010
		HK 1079215 A1	06-02-2008
		IL 162200 A	30-06-2010
		JP 2005513039 T	12-05-2005
		JP 4335820 B2	30-09-2009
		JP 2005120110 A	12-05-2005
		JP 2006306896 A	09-11-2006
		MX PA04005015 A	08-04-2005
		NO 326241 B1	27-10-2008
		RU 2285009 C2	10-10-2006
		RU 2339643 C2	27-11-2008
		TW 256891 B	21-06-2006
		US 2006009436 A1	12-01-2006
		US 2003191099 A1	09-10-2003
		UY 27552 A1	30-06-2003
		ZA 200405029 A	29-07-2009
		ZA 200407868 A	26-04-2005

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Dezember 2010 (09.12.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/139411 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/56 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/003204

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2010 (26.05.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09075249.4 4. Juni 2009 (04.06.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kuchler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). HEINRICH, Nikolaus [DE/DE]; Sponholzstr. 8, 12159 Berlin (DE). HÜBNER, Jan [DE/DE]; Alice- und Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). KETTSCHAU, Georg [DE/DE]; Kavalierstr. 15, 13187 Berlin (DE). KÜNZER, Hermann [DE/DE]; Turiner Str. 4, 13347 Berlin (DE). LJENAU, Philip [DE/DE]; Pücklerstr. 33, 10997 Berlin (DE). GERISCH, Michael [DE/DE]; Schlieffenstr. 88, 42329 Wuppertal (DE). MÜLLER, Silke [DE/DE]; Fritz-Reuter-Allee 146, 12359 Berlin (DE). LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). DENNER, Karsten [DE/DE]; Str. 97, Nr. 38, 13156 Berlin (DE). SANDER, Michael [DE/DE]; Franz-Lenders-Str. 31, 50226 Frechen (DE). HOFFMANN, Jens

[DE/DE]; Walterstr. 13, 16567 Mühlenbeck (DE). WINTERMANTEL, Tim [DE/DE]; Maybachstr. 48a, 50670 Köln (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Patents and Licensing, Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

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

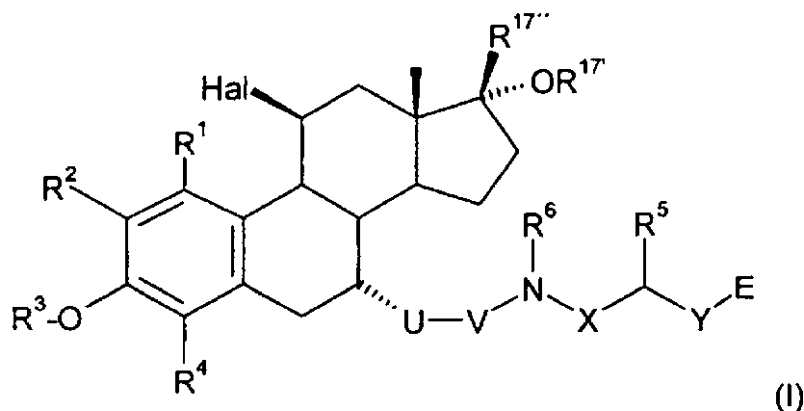
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,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

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)

(54) Title: 17 β -ALKYL-17 α -OXY-ESTRATRIENES

(54) Bezeichnung : 17 β -ALKYL-17 α -OXY-ESTRATRIENE



(57) Abstract: The invention relates to 17 β -alkyl-17 α -oxy-estratrienes of formula (I), methods for producing the same, the use of the 17 β -alkyl-17 α -oxy-estratrienes for producing medicaments, and pharmaceutical preparations containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene der Formel (I), Verfahren zu deren Herstellung, Verwendung der 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene zur Herstellung von Arzneimitteln sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate.

17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene

Die Erfindung betrifft 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene und Verfahren zu deren Herstellung, Verwendung der 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene zur Herstellung von Arzneimitteln sowie diese
5 Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate.

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen antiestrogene Wirksamkeit auf, d.h. diese Stoffe üben Hemmwirkungen gegenüber Estrogenen aus. Derartige Stoffe sind bereits
zahlreich beschrieben worden.

10 Beispielsweise sind antiestrogen-wirkende Verbindungen aus EP 0 138 504 B1 bekannt. Es handelt sich danach im wesentlichen um Estra-1,3,5(10)-trien-Derivate, die in 3-Stellung u.a. mit Hydroxy oder Alkoxy, in 17 α -Stellung mit Hydroxy und in 17 β -Stellung u.a. mit Wasserstoff oder Alkyl substituiert sind. Diese Verbindungen weisen in 7 α -Stellung ferner
eine Alkyl-Seitenkette auf, die teilweise fluoriert sein kann und die u.a. durch Amido-, Amino-,
15 Amin-N-oxid-, Oxy-, Sulfanyl-, Sulfinyl- und/oder Sulfonylgruppen unterbrochen sein kann.

In WO 99/33855 A1 sind 11 β -Halogen-7 α -substituierte Estra-1,3,5(10)-triene beschrieben, die in 3- und in 17-Stellung Hydroxygruppen aufweisen können. Die 7 α -Seitenkette ist eine
teilweise fluorierte, gegebenenfalls ungesättigte Kohlenwasserstoffkette, die durch ein Amin-
20 Stickstoffatom oder eine Sulfanyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe unterbrochen ist.

Weitere Verbindungen sind in WO 98/07740 A1 beschrieben. Es handelt sich hierbei um substituierte 7 α -(ξ -Aminoalkyl)-estra-1,3,5(10)-triene. Diese Verbindungen weisen in 3-
Stellung vorzugsweise eine Hydroxy-, Methoxy- oder Acetyloxygruppe und in 17 β - und/oder
25 17 α -Stellung vorzugsweise eine Methyl- bzw. Trifluormethylgruppe auf. In 11 β -Stellung ist vorzugsweise ein Fluoratom vorgesehen und in 7 α -Stellung eine Alkyl-Seitenkette, die endständig zumindest teilweise fluoriert ist und durch ein Amin-N-Atom und durch eine Sulfanyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe unterbrochen ist.

30 In WO 97/45441 A1 sind 7 α -(5-Methylaminopentyl)-estra-1,3,5(10)-triene offenbart, die in 3-Stellung und in 17 α -Stellung eine Hydroxygruppe aufweisen. In 17 β -Stellung kann eine Methyl- oder Ethinylgruppe vorgesehen sein. Ferner kann das Estratriengrundgerüst auch in 2-Stellung mit einem Fluoratom substituiert sein.

13

Es hat sich herausgestellt, dass die bekannten Verbindungen bei der Applikation eine Vielfalt biologisch sehr aktiver Metaboliten bilden. Die Bildung dieser Metaboliten führt zu unerwünschten Wirkungen und damit zu einem unkontrollierbaren Wirkungsspektrum.

Insbesondere können sich Nebenwirkungen einstellen, oder die gewünschte Primärwirkung (antiestrogene Wirkung) wird durch spontane Bildung dieser Metaboliten unkontrollierbar.

Ausserdem ist die Verträglichkeit der bekannten Verbindungen bei oraler Applikation nicht befriedigend. Es hat sich insbesondere herausgestellt, dass die bekannten Verbindungen die Anreicherung von alveolaren Makrophagen begünstigen.

Allen Antiestrogenen des Standes der Technik gemeinsam ist eine unbefriedigende orale Bioverfügbarkeit. Außerdem zeigen die Antiestrogene des Standes der Technik Wechselwirkungen mit Cytochrom-P450-Oxidasen.

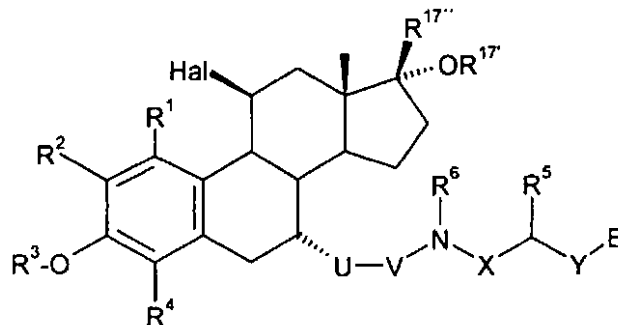
Den strukturell nächstliegenden Stand der Technik bilden Verbindungen der WO 03/045972, die sich von den erfindungsgemäßen Verbindungen dadurch unterscheiden, dass die von Wasserstoff verschiedene Gruppe in Position 17 nicht in α -Position, sondern in β -Position und der ebenfalls in der Position 17 gebundene sauerstoffhaltige Rest nicht in β -Position, sondern in α -Position an das Estratriengrundgerüst gebunden ist.

Der bisherige Stand der Technik führte von 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene weg, denn es gab zahlreiche Hinweise, dass diese Verbindungen keine hohe Affinität zum Estrogen-Rezeptor aufweisen und daher weder mit estrogenen, noch anti-estrogenen Wirkungen zu rechnen ist (*J. Med.Chem.* 1979, 22 (12), 1538ff.). Selbst wenn sich der Fachmann über dies hinweggesetzt hätte, hätte er vor dem Problem gestanden, eine Syntheseroute für 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene zu finden, denn im Stand der Technik sind nur wenig erfolgsversprechende und aufwendige Routen beschrieben.

Ausgehend von diesem Stand der Technik liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, weitere antiestrogene Verbindungen bereitzustellen, die keine oder nur wenige biologisch aktive Metaboliten bilden. Ausserdem sollen die gesuchten Verbindungen bei oraler Gabe eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen, so dass die Belastung des Patienten reduziert ist. Dies erhöht die Patienten-Compliance.

Überraschend und sich über Vorurteile in der Fachwelt hinwegsetzend wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene antiestrogene Eigenschaften besitzen und eine deutlich verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen. Dies war nicht zu erwarten gewesen.

Die erfindungsgemässe Aufgabe wird gelöst durch 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene der allgemeinen Formel I,



5

in der

Hal für Fluor oder Chlor steht, das in 11 β -Position an das Estratriengrundgerüst gebunden ist; und

10 **R¹, R² und R⁴** unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom stehen, und

R³ für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkanoylrest steht, und

R^{17'} für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkanoylrest steht,

R^{17''} für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach fluorierten C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylnrest steht,

15 wobei **R^{17'}-O** in 17 α -Position und **R^{17''}** in 17 β -Position an das Estratriengrundgerüst gebunden sind; und

U für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C₁-C₁₃-Alkylen-, C₂-C₁₃-Alkenylen- oder C₂-C₁₃-Alkinylenrest steht, oder für die Gruppe **A-B** wobei

20 **A** an das Estratriengrundgerüst gebunden ist und einen über -CH₂- an das Estratriengrundgerüst gebundenen Benzylidenrest, einen Phenylrest oder einen über die Alkylgruppe an das Estratriengrundgerüst gebundenen C₁-C₃-Alkylen-Phenylrest darstellt und

B für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C₁-C₁₃-Alkylen-, C₂-C₁₃-Alkenylen- oder C₂-C₁₃-Alkinylenrest steht und

25 wobei **A** und **B** auch über ein O-Atom miteinander verbunden sein können,

V für eine Methylen- oder eine -C(O)-Gruppe steht und

X für eine Bindung oder eine C₁-C₃-Alkylengruppe steht und

30 **R⁵** für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylnrest steht

R⁶ für Wasserstoff oder die Gruppe -CH₂-R⁷ oder C(O)-R⁷ steht, worin **R⁷** steht für Wasserstoff oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen, nichtfluorierten oder

16

zumindest teilweise fluorierten C_1 - C_6 -Alkyl-, C_2 - C_6 -Alkenyl- oder C_2 - C_6 -Alkynylrest, der einfach oder mehrfach mit Hydroxy substituiert sei kann, oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit X und dem Stickstoffatom der Seitenkette einen 4 bis 6 gliedrigen Heterocyclring bilden, der zusätzlich zum Stickstoffatom der

5 Seitenkette ein weiteres Heteroatom aufweisen kann und/oder eine Carbonylgruppe enthalten kann,

Y für eine C_5 - C_8 -Alkylengruppe steht,

E für einen C_1 - C_4 -Perfluoroalkylrest oder für einen Phenylrest steht, der ein- bis

10 fünfmal substituiert ist mit Halogen oder $-CF_3$, sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der Solvate.

Der Anmeldungen liegen folgende Definitionen zugrunde:

15 C_n -Alkyl:

C_n -Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen.

C_n -Alkylen

20 C_n -Alkylen steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten, divalenten Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen.

C_n -Alkenylen:

25 C_n -Alkenylen steht für einen linearen oder verzweigten, divalenten Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen und mindestens einer Doppelbindung.

C_n -Alkinylen

30 C_n -Alkinylen steht für einen linearen oder verzweigten, divalenten Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen und mindestens einer Dreifachbindung.

C_n -Alkenyl:

C_n -Alkenyl steht für einen linearen oder verzweigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen und mindestens einer Doppelbindung.

35 C_n -Alkynyl:

C_n -Alkynyl steht für einen linearen oder verzweigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit n Kohlenstoffatomen und und mindestens einer Dreifachbindung.

C_n-Alkylcarbonyl = C_n-Alkanoyl

C_n-Alkylcarbonyl steht für die Gruppe –C(O)-C_n-Alkyl

In der Regel ist n gleich 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, und besonders bevorzugt 1 bis 3.

5 Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt:

Acetyl- und Propanoyl.

Heteroatome

Unter Heteroatomen sind Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefel-Atome zu verstehen.

10

Heteroaryl

Heteroaryl ist ein monovalentes, aromatisches, mono- oder bicyclisches Ringsystem mit mindestens einem von einem Kohlenstoff verschiedenen Heteroatom. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Die

15 Bindungswalenz kann an einem beliebigen aromatischen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

Heterocyclyl

Heterocyclyl im Sinne der Erfindung ist ein vollständig oder teilweise hydriertes Heteroaryl

20 (vollständig hydriertes Heteroaryl = gesättigtes Heterocyclyl) d.h. ein nicht aromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem mit mindestens einem von einem Kohlenstoff verschiedenen Heteroatom oder einer Heterogruppe. Als Heteroatome können Stickstoffatome, Sauerstoffatome und/oder Schwefelatome vorkommen. Die Bindungswalenz kann an einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

25

Ein monocyclischer Heterocyclylring gemäß der vorliegenden Erfindung kann 4 bis 6 Ringatome aufweisen.

Heterocyclylring mit 4 Ringatomen (viereckig) umfasst beispielsweise Azetidinyl.

Heterocyclylringe mit 5 Ringatomen (fünfgliedrig) umfassen beispielsweise die Ringe

30 Pyrrolidinyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl und Pyrrolinyl.

Heterocyclylringe mit 6 Ringatomen umfassen beispielsweise die Ringe Piperidinyl,

Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

Halogen

35 Die Bezeichnung Halogen umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Bevorzugt ist Fluor.

In der allgemeinen Formel (I) kann Hal stehen für Fluor oder Chlor, das in 11 β -Position an das Estratriengerüst gebunden ist.

Bevorzugt steht Hal für ein Fluoratom.

- 5 In der allgemeinen Formel (I) können **R¹, R² und R⁴** unabhängig voneinander stehen für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom stehen.
Bevorzugt stehen **R¹, R² und R⁴** unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Brom.
Besonders bevorzugt steht **R¹** für Wasserstoff, **R²** für Wasserstoff oder Chlor und **R⁴** für Wasserstoff Chlor oder Brom.

- 10 Außerordentlich bevorzugt stehen **R¹, R² und R³** für Wasserstoff.

In der allgemeinen Formel (I) kann **R³** stehen für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkanoylrest.

- 15 Bevorzugt steht **R³** für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl oder *tert*-Butyl oder ein entsprechendes Alkanyol (Acetyl, Propionyl, Butanoyl).
Besonders bevorzugt steht **R³** für Wasserstoff, einen Methyl- oder Acetylrest.
Außerordentlich bevorzugt steht **R³** für Wasserstoff.

- 20 In der allgemeinen Formel (I) kann **R⁵** stehen für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylrest.

R⁵ steht vorzugsweise für Wasserstoff oder einen C₁-C₃-Alkylrest.

R⁵ steht besonders bevorzugt für Wasserstoff.

- 25 In der allgemeinen Formel (I) kann **R⁶** für Wasserstoff oder die Gruppe -CH₂-**R⁷** oder C(O)-**R⁷**, worin **R⁷** steht für Wasserstoff oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen, nichtfluorierten oder zumindest teilweise fluorierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinylrest, der einfach oder mehrfach mit Hydroxy substituiert sei kann, oder
R⁶ steht vorzugsweise für Wasserstoff oder -CH₂-**R⁷**, worin **R⁷** insbesondere für Wasserstoff oder einen Methyl- oder Ethylrest steht.

- 30 **R⁶** steht besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

- In der allgemeinen Formel (I) können **R⁵ und R⁶** alternativ zusammen mit X und dem Stickstoffatom der Seitenkette einen 4 bis 6 gliedrigen Heterocyclring bilden, der zusätzlich zum Stickstoffatom der Seitenkette ein weiteres Heteroatom aufweisen kann und/oder eine
35 Carbonylgruppe enthalten kann.

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom der Seitenkette bevorzugt einen 5-gliedrigen Heterocyclring, der zusätzlich zum Stickstoffatom der Seitenkette ein weiteres Heteroatom aufweisen kann und/oder eine Carbonylgruppe enthalten kann.

- R⁵ und R⁶** bilden zusammen mit dem Stickstoffatom der Seitenkette besonders bevorzugt
 5 einen Pyrrolidinring.

In der allgemeinen Formel (I) kann **R^{17'}** stehen für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkanoylrest.

- 10 In der allgemeinen Formel (I) kann **R^{17''}** stehen für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach fluorierten C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylrest.

R^{17'}-O ist in 17 α -Position und **R^{17''}** in 17 β -Position an das Estratriengrundgerüst gebunden.

R^{17'} und **R^{17''}** sind insbesondere Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl und *tert*-Butyl.

- 15 Für **R^{17'}** bevorzugt ist zusätzlich Wasserstoff, Acetyl, Propionyl und Butanoyl.
 Für **R^{17''}** bevorzugt ist ausserdem Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl und 3-Butinyl, sowie Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorpropyl und Nonafluorbutyl.
R^{17'} steht besonders bevorzugt für Wasserstoff, einen Methylrest oder Acetylrest.
R^{17''} steht besonders bevorzugt einen Methyl-, Ethinyl- oder Trifluormethylrest.

- 20 **R^{17'}** steht außerordentlich bevorzugt für Wasserstoff.
R^{17''} steht außerordentlich bevorzugt einen Methylrest.

In der allgemeinen Formel (I) kann **U** stehen für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C₁-C₁₃-Alkylen-, C₂-C₁₃-Alkenylen- oder C₂-C₁₃-Alkinylenrest steht, oder

- 25 für die Gruppe **A-B** wobei
A an das Estratriengrundgerüst gebunden ist und einen über -CH₂- an das Estratriengrundgerüst gebundenen Benzylidenrest, einen Phenylenrest oder einen über die Alkylgruppe an das Estratriengrundgerüst gebundenen C₁-C₃-Alkylen-Phenylenrest darstellt und

- 30 **B** für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C₁-C₁₃-Alkylen-, C₂-C₁₃-Alkenylen- oder C₂-C₁₃-Alkinylenrest steht und

wobei **A** und **B** auch über ein O-Atom miteinander verbunden sein können.

U kann insbesondere ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylenrest sein.

Bevorzugt ist ein Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Butylen-, Pentylen-, Hexylen-, Heptylen-,

- 35 Octylen-, Nonylen-, Decylen-, Undecylen-, Dodecylen- oder Tridecylenrest.

Besonders bevorzugt steht **U** für -(CH₂)_p, wobei p eine ganze Zahl von 2 bis 10 ist.

Insbesondere bevorzugt ist **U** ein Butylen-, Pentylen-, Hexylen- oder Heptylenrest.

Außerordentlich bevorzugt ist **U** ein *n*-Butylenrest, d.h. in der Formel $-(CH_2)_p-$ für **U** ist $p = 4$.

In der allgemeinen Formel (I) kann **V** stehen für eine Methylen- oder eine C(O)-Gruppe.
V steht insbesondere für eine Methylengruppe. Damit kann die Gruppierung **U-V** in einer
5 außerordentlich bevorzugten Ausführungsform *n*-Pentilen sein.

In der allgemeinen Formel (I) kann **X** stehen für eine Bindung oder eine C_1 - C_3 -Alkylengruppe.
Bevorzugt für **X** ist eine Bindung oder eine Methylengruppe.

Besonders bevorzugt für **X** ist eine Bindung.

10 In der allgemeinen Formel (I) kann **Y** stehen für eine C_5 - C_8 -Alkylengruppe.

Bevorzugt für **Y** ist eine Bindung oder eine C_5 - C_7 -Alkylengruppe.

Besonders bevorzugt für **Y** ist eine *n*-Pentilen- oder *n*-Hexylengruppe.

In der allgemeinen Formel (I) kann **E** stehen für einen C_1 - C_4 -Perfluoroalkylrest oder für einen
15 Phenylrest, der ein- bis fünffach substituiert ist mit Halogen oder $-CF_3$.

E steht bevorzugt für $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-C_3F_7$, $-C_4F_9$, für einen Phenyl, der ein- bis dreifach
substituiert ist mit Halogen und/oder Trifluormethyl.

E steht besonders bevorzugt für $-C_2F_5$, $-C_3F_7$, $-C_4F_9$ oder für einen Trifluormethylphenylrest.

E steht außerordentlich bevorzugt für $-C_2F_5$.

20

Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen bilden Verbindungen gemäß Formel (I),
in der

Hal für Fluor steht, und

R¹, R² und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Brom stehen, und

25 **R³** für Wasserstoff, einen Methyl- oder Acetylrest steht, und

R⁵ für Wasserstoff oder einen C_1 - C_3 -Alkylrest steht, und

R⁶ für Wasserstoff oder $-CH_2-R^7$ steht, worin **R⁷** für Wasserstoff oder einen
Methyl- oder Ethylrest steht, oder

30 **R⁵ und R⁶** zusammen mit dem Stickstoffatom der Seitenkette einen 5-gliedrigen
Heterocyclring bilden, der zusätzlich zum Stickstoffatom der Seitenkette ein
weiteres Heteroatom aufweisen kann und/oder eine Carbonylgruppe enthalten
kann, und

R^{17'} für Wasserstoff, einen Methylrest oder Acetylrest steht, und

R^{17''} für einen Methyl-, Ethinyl- oder Trifluormethylrest steht, und

35 **U** für einen Butylen-, Pentylen-, Hexylen- oder Heptylenrest steht, und

- V für eine Methylengruppe steht, und
X für eine Bindung oder eine Methylengruppe steht, und
Y für eine Bindung oder eine C₅-C₇-Alkylengruppe steht, und
E für -C₂F₅, -C₃F₇, -C₄F₉ oder für einen Trifluormethylphenylrest steht,
5 sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der Solvate.

Eine außerordentlich bevorzugte Untergruppe von Verbindungen bilden Verbindungen gemäß Formel (I), in der

- R¹ für Wasserstoff steht, und
10 R² für Wasserstoff oder Chlor steht, und
R⁴ für Wasserstoff, Chlor oder Brom steht, und
R³ für Wasserstoff steht, und
Hal für Fluor steht, und
R⁵ für Wasserstoff und R⁶ für eine Methylgruppe steht oder
15 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom der Seitenkette einen Pyrrolidinring bilden, und
R^{17'} für Wasserstoff steht, und
R^{17''} für einen Methylrest steht, und
U für einen *n*-Butylenrest steht, und
20 V für eine Methylengruppe steht, und
X für eine Bindung steht, und
Y für eine *n*-Pentyl- oder *n*-Hexylengruppe steht, und
E für -C₂F₅ steht,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der Solvate.

25

- Gemäß der vorliegenden Erfindung sind auch pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze sowie Ester der 17β-Alkyl-17α-oxy-estratriene umfasst. Bei den Additionssalzen handelt es sich um die entsprechenden Salze mit anorganischen und organischen Säuren. Als Additionssalze kommen insbesondere die Hydrochloride,
30 Hydrobromide, Acetate, Citrate, Oxalate, Tartrate und Methansulfonate in Betracht. Falls R³ und R^{17'} Wasserstoff sind, so dass ein 3,17α-Diol vorliegt, können auch die Ester dieser Hydroxyverbindungen gebildet werden. Diese Ester werden vorzugsweise mit organischen Säuren gebildet, wobei dieselben Säuren wie zur Bildung der Additionssalze in Frage kommen, nämlich insbesondere die Essigsäure, aber auch höhere Carbonsäuren, wie z. B.
35 die Propion-, Butter-, Isobutter-, Valerian-, Isovalerian- oder die Pivalinsäure.

Die neuartigen 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene weisen mehrere chirale Zentren auf. Daher gibt es jeweils mehrere stereoisomere Formen jeder Verbindung. Die Verbindungen der Formel I können als Tautomere, Stereoisomere oder geometrische Isomere vorliegen. Die Erfindung umfasst ferner auch alle möglichen Isomeren wie E- und Z-Isomere, S- und R-Enantiomere, Diastereomere, Racemate und Gemische derselben einschließlich der tautomeren Verbindungen. Alle diese isomeren Verbindungen sind – auch wenn jeweils nicht ausdrücklich angegeben – Bestandteil der vorliegenden Erfindung. Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung, in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Besonders geeignete Verbindungen im erfindungsgemässen Sinne sind Estratriene mit der allgemeinen Formel I, nämlich

- 11 β -Fluor-17 β -methyl-7-[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 11 β -Fluor-17 β -methyl-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 11 β -Fluor-17 β -methyl-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 4-Chlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7-[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7-[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 4-Chlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 4-Chlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol
- 2,4-Dichlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

Die erfindungsgemässen 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene unterscheiden sich von bekannten Verbindungen auch dadurch, dass in 11 β -Stellung ein Halogenatom und in 17 β -Stellung ein Alkylrest gebunden sind.

- 5 Im Gegensatz zu 3,17 α -Dihydroxy-estratrienen, die in 17 β -Stellung unsubstituiert sind, bilden sich aus den erfindungsgemässen 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratrienen praktisch keine Metaboliten. Metaboliten können ebenfalls biologisch aktiv sein. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass die Estratrienderivate, die durch Oxidation der in 17 α -Stellung gebundenen Hydroxygruppe entstehen, wobei ein 17-Oxoderivat entsteht, sehr starke
10 biologische Aktivität aufweisen.

- Durch Blockierung der 17 β -Stellung durch einen Alkylrest, insbesondere durch eine C₁-C₄-Alkylgruppe, wird diese Oxidationsreaktion unterbunden, so dass auch eine metabolische Vielfalt unterdrückt wird. Die als Wirkstoffe verwendeten erfindungsgemässen Estratriene
15 weisen daher eine speziesunabhängige Wirksamkeit und Aktivität auf. Der Vorteil dieser Verbindungen besteht daher darin, dass die volle Wirksamkeit des Wirkstoffes in einer einzigen Verbindung realisiert wird.

- Aus diesem Grunde ergeben sich Vorteile bei der Entwicklung von Arzneimitteln, denn
20 mangels Bildung biologisch aktiver Metaboliten kann die Wirksamkeit bestimmten Strukturprinzipien einfacher zugeordnet werden, so dass eine zielgerichtete Wirkstoffsuche ermöglicht wird.

- Ausserdem inhibieren die erfindungsgemässen 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene die Wirkung
25 von Estradiol zu annähernd 100 %. Sie stellen daher Antiestrogene dar.
Zur Untersuchung der Wirksamkeit der erfindungsgemässen Verbindungen wurden in-vivo-Tests an der infantilen Ratte durchgeführt. Hierzu wurde das Uteruswachstum bei peroraler Gabe (p.o.) des Arzneimittels durchgeführt (Test auf antiestrogene Wirkung).

- 30 Das Prinzip dieser Methode besteht darin zu untersuchen, welchen Einfluss die Gabe von antiestrogen-wirkenden Verbindungen bei gleichzeitiger Applikation von Estrogenen hat. Bei Nagern reagiert der Uterus auf die Darreichung von Estrogenen nämlich mit einer Gewichtszunahme (sowohl durch Proliferation als auch durch Wassereinlagerung). Dieses Wachstum ist durch gleichzeitige Gabe antiestrogen-wirkender Verbindungen dosisabhängig
35 zu hemmen.

Für die Tests wurden infantile weibliche Ratten mit einem Gewicht von 35 - 45 g bei Versuchsbeginn untersucht. Pro Dosis wurden fünf bis sechs Tiere getestet. Für die p.o. Applikation wurden die Substanzen in einem Teil Ethanol (E) gelöst und mit neun Teilen Erdnussöl (EÖ) aufgefüllt. Zur Eingewöhnung wurden die gerade von den Müttern abgesetzten jungen Ratten einen Tag vor Behandlungsbeginn geliefert und sofort mit Futter – auch in dem Tierkäfig – versorgt. Die Tiere wurden dann täglich einmal drei Tage lang in Kombination mit 0,5 µg Estradiolbenzoat (EB) behandelt. EB wurde immer subcutan (s.c.) appliziert, während die Testsubstanz p.o. verabreicht wurde. 24 Stunden nach der letzten Applikation wurden die Tiere gewogen, getötet und die Uteri entnommen. Von den präparierten Uteri wurden die Feuchtgewichte (ohne Inhalt) ermittelt. Es wurden folgende Kontrolluntersuchungen durchgeführt: Für eine negative Kontrolle wurden 0,2 ml einer E/EÖ-Mischung pro Tier und Tag gegeben. Für eine positive Kontrolluntersuchungen wurden 0,5 µg EB/0,1 ml pro Tier und Tag appliziert.

Von den relativen Organgewichten (mg/100 g Körpergewicht) wurden für jede Gruppe die Mittelwerte mit Standardabweichung ($X \pm SD$) sowie die Signifikanz der Unterschiede zur Kontrollgruppe (EB) im Dunnett-Test ($p < 0,05$) ermittelt. Die Hemmung (in %) gegenüber der EB-Kontrolle wurde mit einem Rechenprogramm ermittelt. Die relative Wirksamkeit der Prüfsubstanzen wurde durch eine Kovarianz- und Regressionsanalyse berechnet.

Untersuchungsergebnisse für ausgewählte Verbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Dort sind Versuchsergebnisse für das Uteruswachstum an der Ratte bei gleichzeitiger Gabe von 0,5 µg EB/0,1 ml s.c. sowie peroraler Darreichung der antiestrogen wirkenden Verbindungen in einer Menge im Bereich von 0,03 mg/kg Körpergewicht wiedergegeben.

Verbindung [Bsp.]	Hemmung [%]
1	42 - 59
2	70
3	40

Tabelle 1

Aus Tabelle 1 ist erkennbar, dass die antiestrogene Wirkung bei 50 % liegt, wenn eine Dosierung von etwa 0,03 mg/kg bei peroraler Verabreichung gegeben wurde.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind ebenso wirksam wie oder sogar noch wirksamer als die entsprechenden Verbindungen, die in 17 β -Stellung nicht substituiert sind. Gegenüber den in 17 β -Stellung nicht substituierten Verbindungen weisen die erfindungsgemässen Estratriene ausserdem eine bessere Verträglichkeit auf, so dass letztere vorzuziehen sind. Die bessere Verträglichkeit ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass eine Bildung von Metaboliten weitgehend eingeschränkt ist.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeichnen sich ferner durch eine ausserordentlich hohe Bioverfügbarkeit aus, so dass durch die Applikation der erfindungsgemässen Verbindungen beim betroffenen Patienten hohe Plasmaspiegel erreicht werden können. In Zusammenhang mit der schon erwähnten hohen Verträglichkeit lässt sich so eine erfolgreiche und sichere Therapie durchführen, weil es mit den erfindungsgemässen Verbindungen gelingt, einen Serumspiegel der wirksamen Verbindung einzustellen, der einen ausreichenden Abstand zum Wirkspiegel der entsprechenden Verbindung aufweist.

Mit Wirkspiegel ist die Plasmakonzentration des Wirkstoffes gemeint, die zur Erreichung des gewünschten Effektes in der jeweiligen Indikation mindestens erforderlich ist.

Die erfindungsgemässen 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratriene mit der allgemeinen Formel I sind insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet. Die Erfindung betrifft daher ausserdem pharmazeutische Präparate, die neben mindestens einem 17 β -Alkyl-17 α -oxy-estratrien mit der allgemeinen Formel I, mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.

Die pharmazeutischen Präparate bzw. Zusammensetzungen gemäß der Erfindung werden mit üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und üblichen pharmazeutischen und technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in an sich bekannter Weise hergestellt. Bevorzugte Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen, enteralen oder parenteralen, beispielsweise *i.p.* (intraperitonealen), *i.v.* (intravenösen), *i.m.* (intramuskulären), oder perkutanen, Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen

sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Pillen, Kapseln, Pulver, Cremes, Salben, Lotionen, Flüssigkeiten, wie Sirupe, Gele, injizierbare Flüssigkeiten, beispielsweise zur *i.p.*, *i.v.*, *i.m.* oder perkutanen Injektion usw. Weiterhin sind auch Depotformen, wie implantierbare Zubereitungen, sowie Suppositorien geeignet. Dabei geben die einzelnen Zubereitungen die erfindungsgemässen Estratriene je nach deren Art allmählich oder die gesamte Menge in kurzer Zeit an den Körper ab.

21

Zur oralen Verabreichung können Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées und Flüssigkeiten oder andere bekannte orale Darreichungsformen als pharmazeutische Präparate eingesetzt werden. In diesem Falle können die Arzneimittel in der Weise formuliert sein, dass sie die Wirkstoffe entweder in kurzer Zeit freisetzen und an den Körper abgeben oder eine Depotwirkung aufweisen, so dass eine länger anhaltende, langsame Zufuhr von Wirkstoff zum Körper erreicht wird. Die Dosierungseinheiten können neben dem mindestens einen Estratrien einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie des Arzneimittels, oberflächenaktive Stoffe, Lösungsvermittler, Mikrokapseln, Mikropartikel, Granulate, Verdünner, Bindemittel, wie Stärke, Zucker, Sorbit und Gelatine, ferner Füllstoffe, wie Kieselsäure und Talkum, Gleitmittel, Farbstoffe, Duftstoffe und andere Stoffe.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog zu den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Die erfindungsgemässen Estratriene können auch in Form einer Lösung formuliert werden, die für die orale Verabreichung bestimmt ist und die neben dem aktiven Estratrien als Bestandteile ein pharmazeutisch verträgliches Öl und/oder eine pharmazeutisch verträgliche lipophile, oberflächenaktive Substanz und/oder eine pharmazeutisch verträgliche hydrophile, oberflächenaktive Substanz und/oder ein pharmazeutisch verträgliches wassermischbares Lösungsmittel enthält.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit der erfindungsgemässen Wirkstoffe zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinchlrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder deren Derivaten umgesetzt.

- 5 Falls Cremes, Salben, Lotionen und äusserlich anwendbare Flüssigkeiten eingesetzt werden sollen, müssen diese so beschaffen sein, dass die erfindungsgemässen Verbindungen dem Körper in ausreichender Menge zugeführt werden. In diesen Darreichungsformen sind Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie der Arzneimittel, oberflächenaktive Mittel, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Verdüner, Stoffe zur
- 10 Erhöhung der Permeationsfähigkeit für die erfindungsgemässen Estratriene durch die Haut, Farbstoffe, Duftstoffe und Hautschutzmittel, wie Konditionierer und Feuchteregulatoren. Zusammen mit den erfindungsgemässen Verbindungen können auch andere Wirkstoffe in dem Arzneimittel enthalten sein [*Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie*, Band 4 (1953), Seiten 1 - 39; *J. Pharm. Sci.*, **52**, 918 ff. (1963); H. v. Czetsch-Lindenwald, *Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete*; *Pharm. Ind.*, **2**, 72 ff (1961); Dr. H. P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Cantor AG, Aulendorf/Württ., 1971].
- 15

- Die erfindungsgemässen Substanzen können auch in geeigneten Lösungen, wie
- 20 beispielsweise physiologischer Kochsalzlösung, als Infusions- oder Injektionslösung zur Anwendung kommen. Für die parenterale Applikation können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können
- 25 Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden.

- Zur Formulierung eines injizierbaren Präparats kann ein beliebiger flüssiger Träger verwendet werden, in dem die erfindungsgemässen Verbindungen gelöst oder emulgiert sind. Diese Flüssigkeiten enthalten häufig auch Stoffe zur Regulation der Viskosität,
- 30 oberflächenaktive Stoffe, Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler, Verdüner und weitere Zusatzstoffe, mit denen die Lösung isotonisch eingestellt wird. Zusammen mit den Estratrienen können auch andere Wirkstoffe verabreicht werden.

- Die erfindungsgemässen Estratriene können auch in Form einer Depotinjektion oder eines
- 35 Implantatpräparats, beispielsweise subkutan, angewendet werden. Derartige Präparate können so formuliert sein, dass eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird. Hierzu können bekannte Techniken eingesetzt werden, beispielsweise sich auflösende oder mit

einer Membran arbeitende Depots. Implantate können als inerte Materialien beispielsweise biologisch abbaubare Polymere oder synthetische Silikone, beispielsweise Silikonkautschuk, enthalten. Die Estratriene können ferner zur perkutanen Verabreichung beispielsweise in ein Pflaster eingearbeitet werden.

5

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

Um einen verbesserten transdermalen Hautfluß zu erreichen, der therapeutisch wirksame Blutspiegel erzeugt, können die erfindungsgemässen Verbindungen auch analog wie es für
10 andere Antiestrogene in der WO 01/76608 beschrieben ist, in Transdermalsysteme eingearbeitet werden. Diese Transdermalsysteme zeichnen sich durch ein spezielles Verhältnis von 2 Penetrationsverstärkern, insbesondere Laurinsäure und Propylenglycol, aus.

Die Dosierung der erfindungsgemässen Substanzen der allgemeinen Formel I wird vom
15 behandelnden Arzt bestimmt und hängt unter anderem von der verabreichten Substanz, dem Verabreichungsweg, der zu behandelnden Erkrankung und von der Schwere der Erkrankung ab. Die zu verabreichende Menge der Verbindungen schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit vom zu behandelnden Zustand und von der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung
20 0.02 – 20 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 – 1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen. Beim Menschen entspricht dies einer täglichen Dosis von 1 – 1000 mg. Die bevorzugte tägliche Dosierung beim Menschen beträgt 5 – 50 mg. Dies gilt insbesondere für die Tumorthherapie. Die Dosis kann als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehrere Tagesdosen gegeben werden.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen Verbindungen mit sehr starker antiestrogener Wirksamkeit dar.

Die Verbindungen eignen sich zur Therapie von estrogen-abhängigen Erkrankungen, zum Beispiel Mammacarcinom (second-line Therapie des Tamoxifen-resistenten
30 Mammacarcinoms; zur adjuvanten Behandlung des Mammacarcinoms anstelle von Tamoxifen), Endometriumcarcinom, Ovarialkarzinom, Prostatahyperplasie, anovulatorische Infertilität und Melanom.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gemeinsam mit Antigestagenen
35 (kompetitiven Progesteronantagonisten) zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren verwendet werden (EP 310 542 A).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch gemeinsam mit anderen antiproliferativ wirksamen Wirkstoffen kombiniert werden. Bevorzugt ist die Kombination mit Aromatasehemmern wie Anastrozol, Letrozol oder Exemestan.

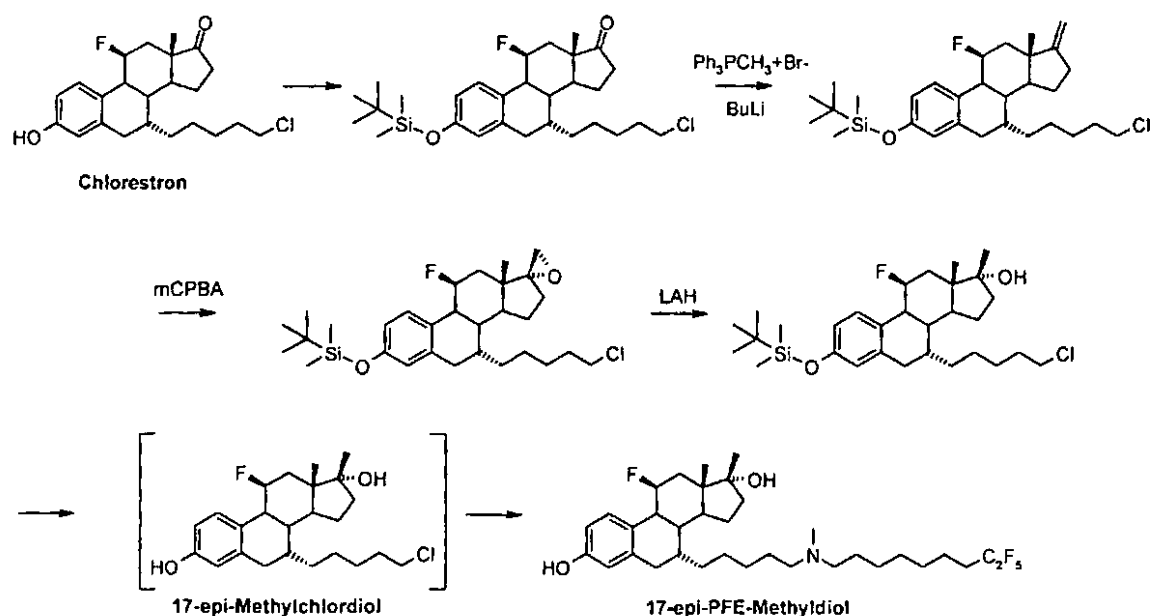
- 5 Weitere Indikationen, in denen die Verbindungen der allgemeinen Formel I zum Einsatz kommen können, ist der männliche Haarausfall, eine diffuse Alopecie, eine durch eine Chemotherapie hervorgerufene Alopecie sowie Hirsutismus (Hye-Sun Oh und Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996) 12525 – 12530).

- 10 Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen wie beispielsweise der Endometriose verwendet werden.

- Für gynäkologische Erkrankungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch kombiniert werden mit Gestagen und/oder Estrogenen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können beispielsweise als Komponente in den u. a. in der EP 346 014 B1
15 beschriebenen Produkten verwendet werden, die ein Estrogen und ein reines Antiestrogen enthalten, und zwar zur gleichzeitigen, sequentiellen oder getrennten Verwendung für die selektive Estrogentherapie peri- oder postmenopausaler Frauen.

- Ferner kann man die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung
20 pharmazeutischer Zusammensetzungen für die männliche und weibliche Fertilitätskontrolle einsetzen (männliche Fertilitätskontrolle: DE 195 10 862.0 A).

Die erfindungsgemässen Estratriene können analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden:



Schema 1



In Schema 1 ist ein Reaktionsschema wiedergegeben, nach dem die erfindungsgemässen Verbindungen hergestellt werden können.

Grundsätzlich können alle aufgeführten Verbindungen, ausgehend von der 17-Oxo-
5 verbindung, hergestellt werden. Die Herstellung der 17-Oxoverbindungen ist beispielsweise in WO 99/33855 exemplarisch [CAS: 204138-84-1(Cl-on, 2b), CAS: 204138-92-1(Br-on, 1g), CAS: 204138-93-2(Br-ol) beschrieben. Andere Derivate als die ausdrücklich in diesem Dokument offenbarten Verbindungen mit demselben Substitutionsmuster können analog hergestellt werden. In gleicher Weise können die erfindungsgemässen Estratriene auch,
10 ausgehend von den 17 α -Hydroxy- oder 17 α -Alkoxyverbindungen („17 α -OH“), hergestellt werden. Die Herstellung dieser Derivate ist ebenfalls beispielsweise in WO 99/33855 angegeben. In gleicher Weise ist in diesem Dokument auch die Herstellung der 17 α -Hydroxy- oder 17 α -Alkoxyverbindungen sowie der 17-Oxoverbindungen mit Amingruppierung in der Seitenkette in 7 α -Stellung offenbart. Soweit die Herstellung der
15 Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind die Ausgangsverbindungen bekannt und käuflich, oder die Verbindungen werden analog zu den beschriebenen Verfahren synthetisiert. Nachfolgend wird die Herstellung einiger Vorstufen, Zwischenprodukte und Produkte exemplarisch beschrieben.

20 Bei der Herstellung der erfindungsgemässen Substanzen bedient man sich beispielsweise folgender Verfahren (siehe hierzu auch EP 0138 504 B1; WO 97/45441 A1; WO 98/07740 A1; WO 99/33855 A1):

Die Seitenkette in 7 α -Stellung kann beispielsweise nach der in WO 98/07740 A1
25 angegebenen Vorgehensweise aufgebaut werden.

In den nachfolgend beschriebenen Verfahrensschritten haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Hal, R^{17'}, R^{17''}, U, V, X, Y, E die oben angegebenen Bedeutungen.

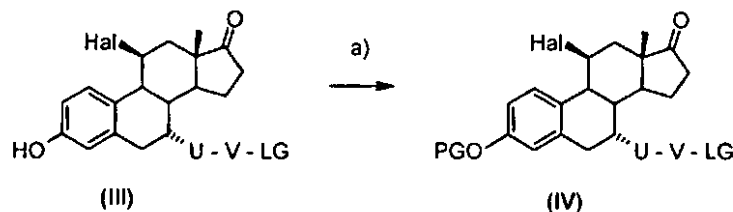
PG steht für eine Schutzgruppe z.B. Ether, Ester oder Carbonate. Insbesondere sind Alkyl-
30 oder Silylether geeignet, wobei Butyldimethylsilyl- und Tetrahydropyranylether bevorzugt sind.

LG steht für eine Fluchtgruppe z.B. eine Sulfonatgruppe oder Halogen. Insbesondere geeignet sind Tosylat- oder Mesylatgruppen, sowie Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Chlor oder eine Mesylatgruppe.

35 R²⁰ steht für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach fluorierten C₁-C₃-Alkyl-, C₂-C₃-Alkenyl- oder C₂-C₃-Alkynylrest.

Im optionalen Verfahrensschritt a) wird die 3-Hydroxygruppe eines 11-Halogen-7-kettensubstituierten 3-hydroxyestr-17-ons der allgemeinen Formel III (WO 99/33855) durch

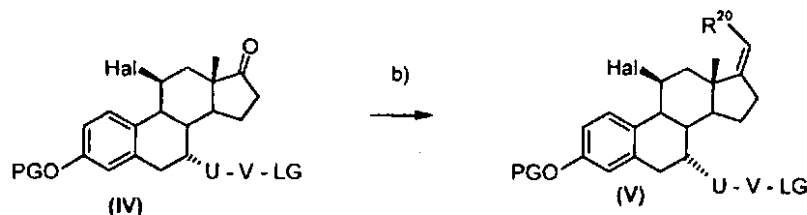
- 5 Tetrahydro-pyranylether geschützten Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt. Dies wird in einem aprotischen Lösemittel z.B. Dichlormethan in Gegenwart einer Base z.B. Imidazol bzw. einer Säure z.B. Pyridinium-*para*-toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur (0 – 100 °C) über 3 Stunden (1 bis 24 Stunden) hergestellt.



- 10 Oder Verfahrensschritt a) wird gemäß (D.W. Hansen und D. Pilipauskas *J. Org. Chem.* (1985) 945 oder K.F. Bernady et al. *J. Org. Chem.* (1979) 1438) durchgeführt.

Das geschützte oder freie 7 α -Substituierte Estronderivat der allgemeinen Formel (IV) kann mittels einer Wittig-Reaktion z.B. mit einem Methyltriphenylphosphoniumhalogenid in einem

15 aprotischen Lösemittel z.B. Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid oder Toluol in Gegenwart einer Base z.B. Butyllithium bei Raumtemperatur (20 – 100 °C) über 8 Stunden (1 bis 24 Stunden) ins 17-Exomethylensteroid der allgemeinen Formel (V) überführt werden (Verfahrensschritt b)).

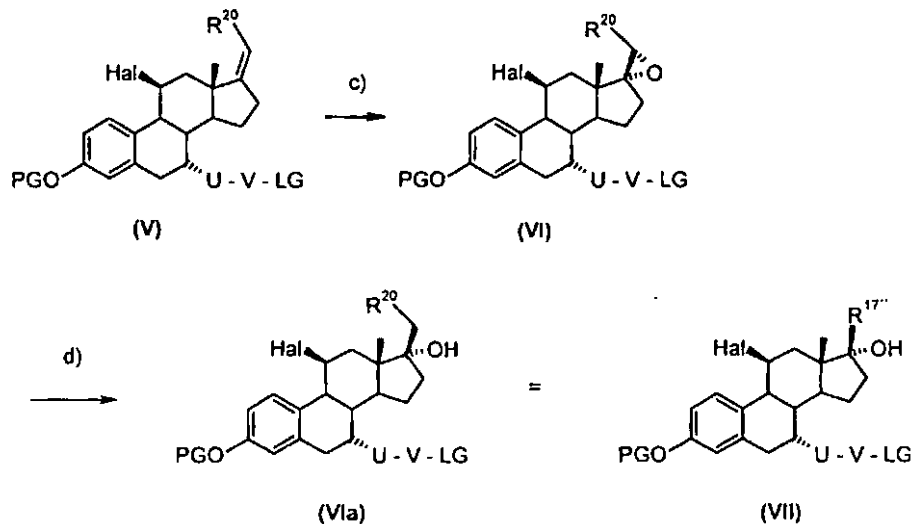


20

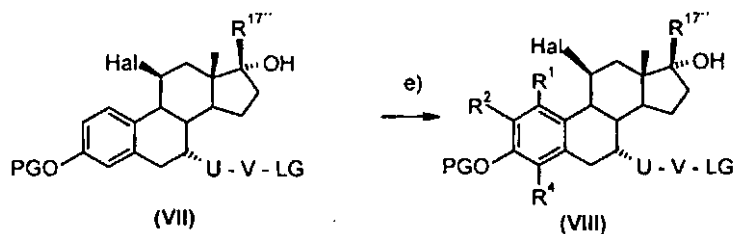
Das exocyclische Olefin der allgemeinen Formel (V) kann im Schritt c) z.B. mit *meta*-Chlorperbenzoesäure in einem aprotischen Lösemittel z.B. Dichlormethan bei Raumtemperatur (0 – 100 °C) über 4 Stunden (1 - 18 Stunden) ins 17-Spiroepoxid der

25 allgemeinen Formel (VI) überführt werden. Das Rohprodukt (VI) dieser Oxidation ist nicht lagerstabil und kann umgehend ohne Aufreinigung im Schritt d) z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid in einem aprotischen Lösemittel z.B. Tetrahydrofuran oder Toluol bei 10 °C (0 – 80 °C) über 2 Stunden (1 - 24 Stunden) ins 17 β -Alkyl-estra-3,17 α -diol der allgemeinen Formel (VII) überführt werden, wobei die Gruppe –CH₂-R²⁰ in Position 17 den

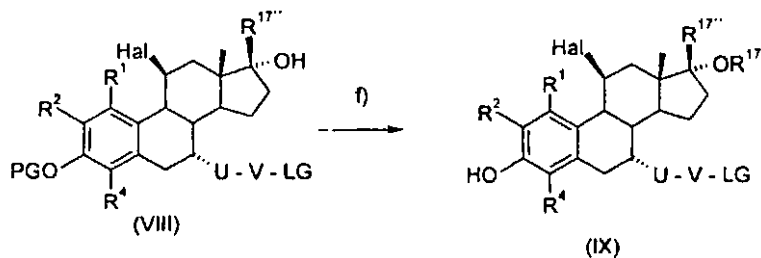
30 Rest R^{17''} darstellt.



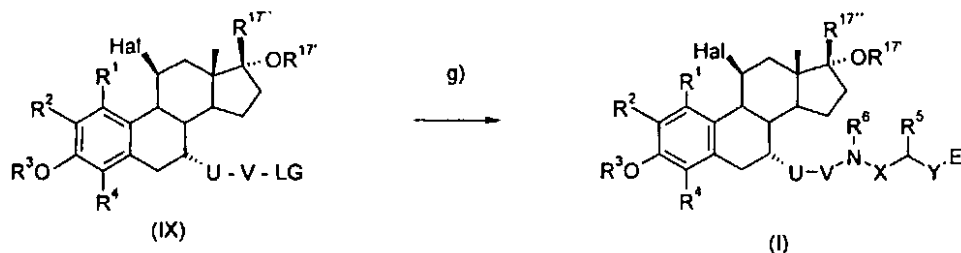
Das geschützte oder freie 17 β -Alkyl-estra-3,17 α -diol der allgemeinen Formel (VII) kann optional im Schritt e) z.B. durch Zugabe eines Halogenierungsmittels z.B. 2,3,4,5,6,6-Hexachlor-2,4-cyclohexadien-1-on in einem polaren, aprotischen Lösemittel z.B. Dimethylformamid bei Raumtemperatur (0 – 100 °C) über 22 Stunden (4 - 48 Stunden) ins halogenierte Estradiol der allgemeinen Formel (VIII) überführt werden.



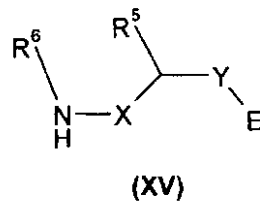
Das geschützte oder freie halogenierte Estradiol der allgemeinen Formel (VIII) kann optional im Schritt f) z.B. durch Zugabe eines Acylierungs- der Veretherungsmittels z.B. Acylanhydrid, Acyl- oder Alkylhalogenid in einem polaren, aprotischen Lösemittel z.B. Pyridin oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur (0 – 100 °C) über 12 Stunden (4 - 48 Stunden) vor der eventuellen Schutzgruppenabspaltung in 3-Stellung mit einer organischen Säure z.B. Oxalsäure oder Fluorid z.B. Tetrabutylammoniumfluorid in einem polaren Lösemittel z.B. Wasser oder Ethanol bei Raumteperatur (0 – 100 °C) über 12 Stunden (4 - 48 Stunden) in ein Estradiolderivat der allgemeinen Formel (IX) überführt werden.



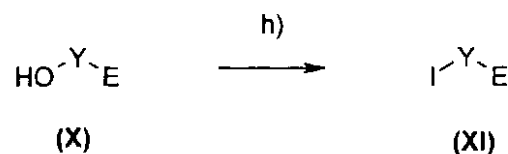
Das Estradiolderivat der allgemeinen Formel (IX) kann in einem Schritt g) mit einem Aminbaustein der allgemeine Formel (XV) in einem polaren, aprotischen Lösemittel z.B. Dimethylformamid ggf. in Gegenwart einer anorganischen Base z.B. Natriumcarbonat sowie einem Iodidsalz z.B. Natriumiodid bei Raumtemperatur (20 – 100 °C) über 8 Stunden (4 - 48 Stunden) ins Amin der allgemeinen Formel (I) überführt werden.



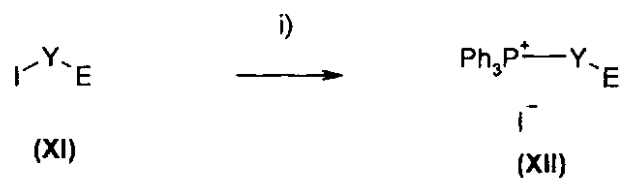
Allgemeine Herstellung eines Aminbausteins der allgemeinen Formel (XV):



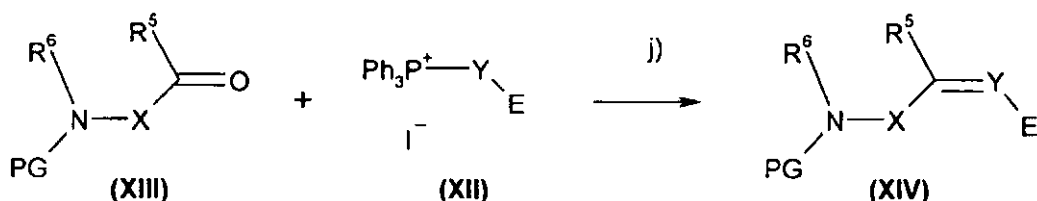
Iodierung:



Ein Alkohol der allgemeinen Formel (X) kann in einem Schritt h) z.B. durch Eintropfen in eine Reaktionslösung aus Triphenylphosphin und Iod in Dichlormethan bei Raumtemperatur (20 – 100 °C) über 1 Stunde (0.25 - 8 Stunden) ins Iodid der allgemeinen Formel (XI) überführt werden.



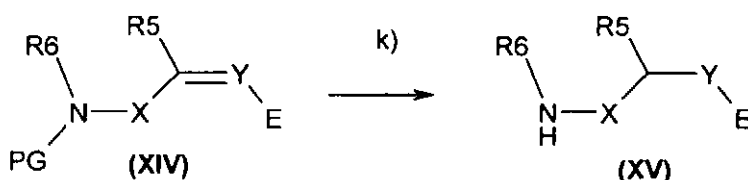
Durch Zugabe des Iodids der allgemeinen Formel (XI) zu einer Suspension von Triphenylphosphin in aprotischen polaren Lösemittel z.B. Acetonitril und Rühren bei Siedetemperatur (40 – 100 °C) über 8 Stunden (2 - 24 Stunden) kann in einem Schritt i) das Wittigsalz der allgemeinen Formel (XII) erhalten werden.



In einem Schritt j) kann ein Aldehyd b.z.w. Keton der allgemeinen Formel (XIII) bei -40°C (-78 - 30°C) zu einer Reaktionslösung eines Wittigsalzes der allgemeinen Formel (XII) und

5 einer Base z.B. Natriumhexamethyldisilazan in einem aprotischen Lösemittel z.B.

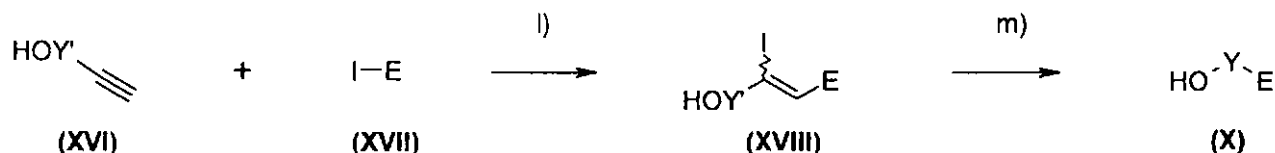
Tetrahydrofuran zugetropft, auf Raumtemperatur (0 – 80 °C) erwärmt und durch eine weitere Stunde (0.5 – 10 Stunden) rühren bei dieser Temperatur in ein gegebenenfalls geschütztes Olefin der allgemeinen Formel (XIV) überführt werden.



Ein gegebenenfalls geschütztes Olefin der allgemeinen Formel (XIV) kann in einem Schritt k) in einem polaren Lösemittel z.B. wässrigem Ethanol mit Wasserstoff unter Normaldruck (1 - 20 bar) in Gegenwart eines Hydrierkatalysators z.B. Platinoxid bei Raumtemperatur (0 – 80 °C) in 1 Stunde (0.5 - 8 Stunden) hydriert und gegebenenfalls zum Amin der allgemeinen

15 Formel (XV) z.B. mit einer Säure z.B. Salzsäure entschützt werden.

Herstellung eines Alkohols der allgemeinen Formel (X):



20 Ein Alkinol der allgemeinen Formel (XVI) (wobei -Y'(CH₂)₂- für -Y- steht) kann z.B. in einem Schritt l) in einem polaren aprotischen Lösemittel z.B. Acetonitril in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat und Natriumdithionit bei -10 °C (-30 – 30 °C) mit einem Iodid der allgemeinen Formel (XVII) ins Vinyljodid der allgemeinen Formel (XVIII) überführt werden.

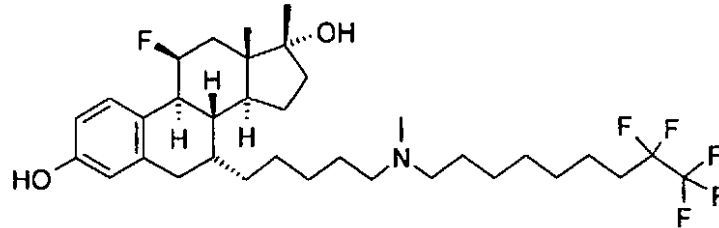
Das Vinyljodid der allgemeinen Formel (XVIII) kann in einem Schritt m) mit Wasserstoff unter

25 Normaldruck (1 -20 bar) in Gegenwart eines Hydrierkatalysators z.B. Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur (0 – 80 °C) in 1 Stunde (0.5 - 8 Stunden) zum Alkohol der allgemeinen Formel (X) hydriert werden.

A. Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Beispiel 1

[5-(11 β -Fluor-3,17 α -dihydroxy-17 β -methylestra-1,3,5(10)-trien-7 α -yl)pentyl](methyl)(8,8,9,9,9-pentafluornonyl)amin



1.1 Herstellung der Intermediate

1.1.1 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-17-on

Eine Lösung von 15.7 g 7 α -(5-Chlorpentyl)-11 β -fluor-3-hydroxy-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17-on [WO 99/33855, CAS: 204138-84-1] in 160 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur mit 3.81 g Imidazol versetzt, auf 10 °C gekühlt, portionsweise mit 8.44 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung (40 ml) sowie 80 ml Wasser zugegeben, die Phasen getrennt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 21 g rohes 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-17-on.

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.16 (d, 1H), 6.67 (d(br), 1H), 6.58 (s(br), 1H), 5.58 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.19 (s, 6H).

1.1.2 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17-methylen-estra-1,3,5(10)-trien

Ein Lösung von 28.58 g Methyltriphenylphosphoniumbromide in 500 ml Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur über 10 Minuten mit 36 ml einer Butyllithiumlösung (2.5 M in Hexan) versetzt, 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, auf 70 °C erwärmt, tropfenweise über 80 Minuten mit einer Lösung von 10.14 g 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-17-on in 280 ml Tetrahydrofuran versetzt und 2 Stunden bei 95 °C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 160 ml Wasser zugetropft, die Phasen getrennt, mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

76

Man erhielt 27 g erstes Rohprodukt. Dieses wurde 4mal bei 40 °C mit 100 ml Hexan gerührt, dekantiert, im Vakuum getrocknet. Man erhielt 11.6 g gereinigtes Rohprodukt 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17-methylen-estra-1,3,5(10)-trien.

5 H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.18 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.57 (s(br), 1H), 5.57 (d(br), 1H), 4.67 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

1.1.3 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-(17R)-*spiro*-[estra-1,3,5(10)-trien-17,2'-oxiran]

10

Ein Lösung von 5.32 g 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17-methylen-estra-1,3,5(10)-trien in 55 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur portionsweise mit 3.05 g *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt und 4 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie 50 ml Methyl-*tert*-butylether versetzt, die Phasen getrennt, mit Methyl-*tert*-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 5.6 g rohes 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-(17R)-*spiro*-[estra-1,3,5(10)-trien-17,2'-oxiran]

15

20 H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.16 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.57 (s(br), 1H), 5.57 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.22 (s, 1H), 1.02 (s(br), 3H), 0.98 (s, 12H), 0.19 (s, 6H).

1.1.4 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol

25

Zu einer 2 M-Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (5.03 ml) wurde bei 10 °C eine zweite Lösung von 5.27 g 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-(17R)-*spiro*-[estra-1,3,5(10)-trien-17,2'-oxiran] in 20 ml Tetrahydrofuran getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 8 ml Aceton sowie 70 ml Citronensäurelösung versetzt, mit 80 ml Ethylacetat verdünnt, die Phasen getrennt, Wasserphase mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und chromatographiert an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat. Man erhielt 2.75 g reines 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol.

30

35

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.17 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.57 (s(br), 1H), 5.52 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 1.26 (d, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (d, 3H), 0.19 (s, 6H).

1.1.5 Methyl-(8,8,9,9,9-pentafluornonyl)-amin

In eine Lösung von 2.9 g 8,8,9,9,9-Pentafluor-nonyltosylat [WO 99/33855, Seite 20, CAS: 228570-38-5] in 10 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei -20°C 4.0 g Methylamin kondensiert und über Nacht im Druckgefäß bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Druckgefäß bei
5 -20°C geöffnet wurde, ließ man auf Raumtemperatur kommen, um überschüssiges Methylamin abdampfen zu lassen. Die Reaktionslösung wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Es wurden 1.58 g Methyl-(8,8,9,9,9-pentafluornonyl)-amin als Rohprodukt erhalten.

10 H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 2.60 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.94-2.14 (m, 2H), 1.57-1.68 (d, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 6H).

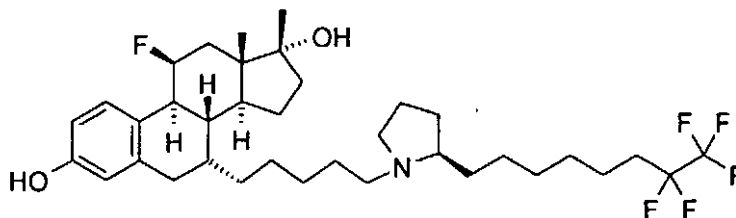
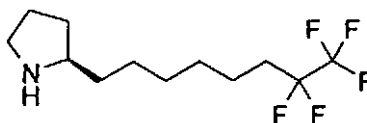
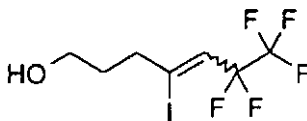
1.2 Herstellung des Endproduktes

15 Eine Lösung von 1.1 g 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methylestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol in 6.29 ml Dimethylformamid wurde mit 0.22 g Natriumcarbonat, 0.63 g Natriumiodid sowie 0.78 g (8,8,9,9,9-Pentafluornonyl)-methyl-amin versetzt und 5 Stunden bei 80 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 ml Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die Phase über Magnesiumsulfat
20 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Dieses Rohprodukt wurde in 9.44 ml Ethanol gelöst, mit 0.73 g Kaliumfluorid sowie 0.2 ml Wasser versetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt und an Kieselgel mit Hexan / Ethylacetat chromatographiert. Man erhielt 577 mg reines [5-(11 β -Fluor-3,17 α -dihydroxy-17 β -methylestra-1,3,5(10)-trien-7 α -yl)pentyl](methyl)(8,8,9,9,9-
25 pentafluornonyl)amin.

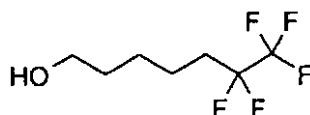
H-NMR: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7.18 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.52 (s(br), 1H), 5.60 (d, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.88 (d, 3H).

Beispiel 2

11 β -Fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

**2.1 Herstellung der Intermediate****2.1.1 (R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluoro-octyl)-pyrrolidin****a) 6,6,7,7,7-Pentafluoro-4-iodo-hept-4-en-1-ol**

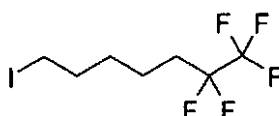
Bei -12°C wurden zu einer Lösung von 150 g 4-Pentin-1-ol in 1.5 l Acetonitril und 1.14 l Wasser 507 g Pentafluoriodethan gegeben. Anschließend wurde eine Mischung aus 150 g Natriumhydrogencarbonat und 294 g Natriumdithionit (85%ig) zugesetzt und für 1 Stunde bei -10 bis 0°C gerührt. Nach DC-Kontrolle wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser, extrahiert mit Essigester, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde vorsichtig am Rotationsverdampfer bis 100 mbar eingengt. Man erhielt 6,6,7,7,7-Pentafluoro-4-iodo-hept-4-en-1-ol als Rohprodukt (650 g).

b) 6,6,7,7,7-Pentafluorheptan-1-ol CAS [344452-11-5]

- 5 Bei Raumtemperatur wurden zu einer Lösung von 650 g rohem 6,6,7,7,7-Pentafluor-4-iod-hept-4-en-1-ol in 3 l Essigester und 500 ml Triethylamin 118 g Palladium-Kohle gegeben und anschließend bei Normaldruck-Wasserstoffatmosphäre hydriert, wobei der Reaktionsfortschritt per $^1\text{H-NMR}$ verfolgt wurde. Nach Filtration und Wäsche des Katalysators mit Essigester wurde die organische Phase mit Wasser, 1%iger Salzsäure
- 10 sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und vorsichtigem Einengen des Solvents bis 50 mbar wurde im Ölpumpenvakuum (0.5 mbar) bei 65°C zu 6,6,7,7,7-Pentafluoro-heptan-1-ol (235 g) destilliert.

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , $\delta = 3.66$ (t, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 7H).

15

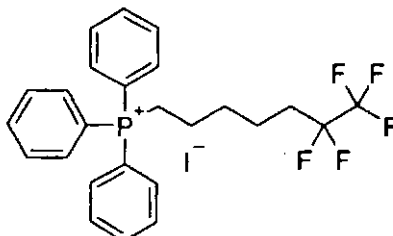
c) 1,1,1,2,2-Pentafluoro-7-iodo-heptan

- Bei Raumtemperatur wurden unter Kühlung zu einer Lösung von 64.25 g Triphenylphosphin in 500 ml Dichlormethan 61.56 g Iod gegeben und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 1 Stunde tropfenweise mit der Lösung von 50 g 6,6,7,7,7-Pentafluoro-heptan-1-ol in 60 ml Dichlormethan versetzt und 1 Stunde nachgerührt. Nach
- 20 Aufgabe auf Wasser wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltrierte und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit 300 ml Hexan
- 25 digeriert und die erhaltene Hexanphase bei 10 mbar destilliert, wobei man 1,1,1,2,2-Pentafluoro-7-iodo-heptan (62.4 g) erhielt.

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , $\delta = 3.20$ (t, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.43-1.69 (m, 4H).

30

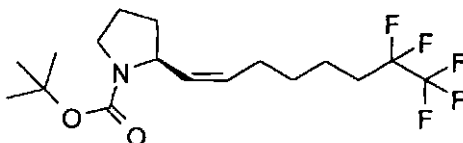
d) (6,6,7,7,7-Pentafluoro-heptyl)-triphenyl-phosphoniumiodid



Zu einer Suspension von 260 g Triphenylphosphin in 1.26 l Acetonitril wurden 313 g
5 1,1,1,2,2-Pentafluoro-7-iodo-heptan gegeben und für 18 Stunden unter Rückfluss erwärmt.
Nach Eingießen des Solvens wurde 2-mal aus tert-Butylmethylether umkristallisiert. Man erhielt
(6,6,7,7,7-Pentafluoro-heptyl)-triphenyl-phosphoniumiodid (567 g) als weißes Pulver.

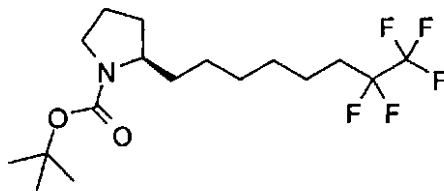
H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.66-7.91 (m, 15 H), 3.76 (m, 2H), 1.50-2.10 (m, 8H).

e) (S)-2-[(Z)-7,7,8,8,8-Pentafluor-oct-1-enyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester



Bei -40°C wurde die Lösung von 468.38 g (6,6,7,7,7-Pentafluorheptyl)-triphenyl-
phosphoniumiodid in 3.8 l Tetrahydrofuran innerhalb von 10 Minuten mit 738 ml
Natriumhexamethyldisilazan (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und 2 Stunden bei dieser
Temp. belassen. Anschließend wurde über 15 Minuten die Lösung von 147 g (2S)-2-Formyl-
1-pyrrolidinecarbonsäure-tert-butylester, in 850 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben, 1 Stunde
20 bei -40°C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde nachgerührt. Nach
der Zugabe von 2.5 l Hexan wurde auf 1/3 eingeeengt, mit tert-Butylmethylether versetzt und
den ausgefallenen Niederschlag absitzen gelassen. Anschließen wurde filtriert, mit tert-
Butylmethylether gewaschen und zur Trockne eingeeengt. Flash-Chromatographie an
Kieselgel (Hexan / Essigester) lieferte (S)-2-[(Z)-7,7,8,8,8-Pentafluor-oct-1-enyl]-pyrrolidine-
25 1-carbonsäure-tert-butylester (155.7 g).

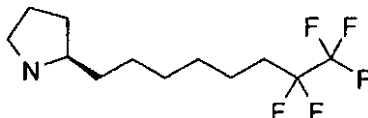
H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 5.33 (m, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 3.37 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

f) (R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorooctyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester

Bei Raumtemp. gab man zu einer Lösung von 61.9 g (S)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorooct-1-enyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester ester in 1.4 l Methanol und 300 ml Wasser 6.19 g Platinoxid und hydrierte unter Normaldruck bis zur vollständigen Wasserstoffaufnahme. Nach der Filtration über eine Schicht Celite wurde eingengt, in Essigester aufgenommen, die wäßr. Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Nach Filtration der Lösung über einen PTFE-Filter engte man zur Trockne ein. Den erhaltenen (R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorooctyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (59.6 g) wurde als Rohprodukt direkt in die Folgestufe eingesetzt.

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3.71 (br. s, 1H), 3.21-3.43 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

g) (R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorooctyl)-pyrrolidin



Bei Raumtemp. gab man zu einer Lösung von 35 g (R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorooctyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 636 ml 1,4-Dioxan 35 ml Salzsäure (37%ig) und erhitze anschließend für 1 Stunde auf 50°C. Anschließend engte man ein, versetzte mit Methylenchlorid, wusch 2 x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat, engte ein und reinigte per Kugelrohrdestillation (Kp 110-125°C, 1 torr). Man erhielt (R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorooctyl)-pyrrolidin (21.21 g).

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 3.00 (ddd, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.81 (ddd, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.52-1.80 (m, 6H), 1.28-1.51 (m, 8H), 1.21 (m, 1H).

29

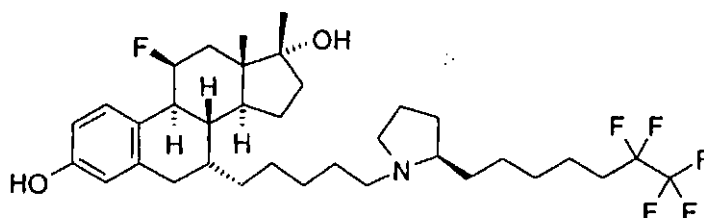
2.2 Herstellung des Endproduktes

In Analogie zu Schritt 1.2 des Beispiels 1 lieferten 1,1 g 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol mit 860 mg (*R*)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluor-octyl)-pyrrolidin als Amin nach der Flash-Chromatographie 11 β -Fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2*R*)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (772 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.19 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.55 (s(br), 1H), 5.60 (d, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.88 (d, 3H).

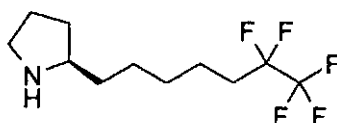
Beispiel 3

11 β -Fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2*R*)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

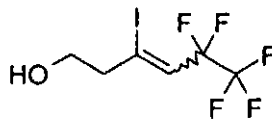


3.1 Herstellung der Intermediate

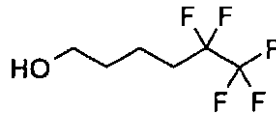
3.1.1 (*R*)-2-(6,6,7,7,7-Pentafluoro-heptyl)-pyrrolidin



a) 5,5,6,6,6-Pentafluoro-3-iodo-hex-3-en-1-ol



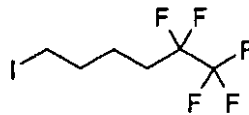
Analog der im Beispiel 2.1.1 a) beschriebenen Methode erhielt man aus 280 g 3-Butin-1-ol und 1136 g Pentafluorethyliodid 5,5,6,6,6-Pentafluoro-3-iodo-hex-3-en-1-ol (1205 g) als Rohprodukt, das direkt in die Folgestufe eingesetzt wurde.

b) 5,5,6,6,6-Pentafluoro-hexan-1-ol (ZK 6074973, CAS [58556-45-9])

Analog der im Beispiel 2.1.1 b) beschriebenen Methode erhielt man aus 319.5 g 5,5,6,6,6-Pentafluoro-3-iodo-hex-3-en-1-ol 5,5,6,6,6-Pentafluoro-hexan-1-ol (223 g).

5

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3.69 (t, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.54-1.77 (m, 5H).

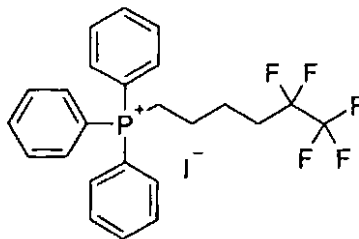
c) 1,1,1,2,2-Pentafluoro-6-iodo-hexan

10

Analog der im Beispiel 2.1.1 c) beschriebenen Methode erhielt man aus 223 g 5,5,6,6,6-Pentafluoro-hexan-1-ol 1,1,1,2,2-Pentafluoro-6-iodo-hexane (223 g).

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3.20 (t, 2H), 1.85-2.15 (m, 4H), 1.66-1.79 (m, 2H).

15

d) (5,5,6,6,6-Pentafluoro-hexyl)-triphenyl-phosphoniumiodid

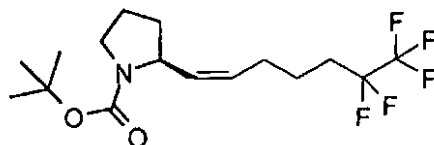
Analog der im Beispiel 2.1.1 d) beschriebenen Methode erhielt man aus 334 g 1,1,1,2,2-Pentafluoro-6-iodo-hexane (5,5,6,6,6-Pentafluoro-hexyl)-triphenyl-phosphoniumiodide (671 g).

20

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 7.65-7.92 (m, 15 H), 3.88 (m, 2H), 1.73-2.22 (m, 6H).

e) (S)-2-[(Z)-6,6,7,7,7-Pentafluor-hept-1-enyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

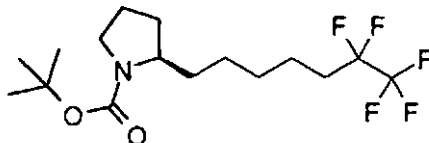
25



Analog der im Beispiel 2.1.1 e) beschriebenen Methode erhielt man aus 318 g (5,5,6,6,6-Pentafluor-hexyl)-triphenyl-phosphoniumiodide (671 g) (S)-2-[(Z)-6,6,7,7,7-Pentafluor-hept-1-enyl]-pyrrolidine-1-carbonsäure-*tert*-butylester (132.7 g).

5 H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 5.29-5.49 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

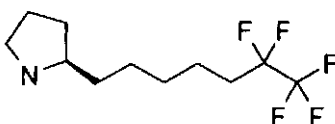
f) (R)-2-(6,6,7,7,7-Pentafluor-heptyl)-pyrrolidine-1-carbonsäure-*tert*-butylester



10 Analog der im Beispiel 2.1.1 f) beschriebenen Methode erhielt man aus 132 g (S)-2-[(Z)-6,6,7,7,7-Pentafluor-hept-1-enyl]-pyrrolidine-1-carbonsäure-*tert*-butylester den (R)-2-(6,6,7,7,7-Pentafluor-heptyl)-pyrrolidine-1-carbonsäure-*tert*-butylester (135 g).

H-NMR: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3.72 (br. s, 1H), 3.23-3.39 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

15 g) (R)-2-(6,6,7,7,7-Pentafluor-heptyl)-pyrrolidin



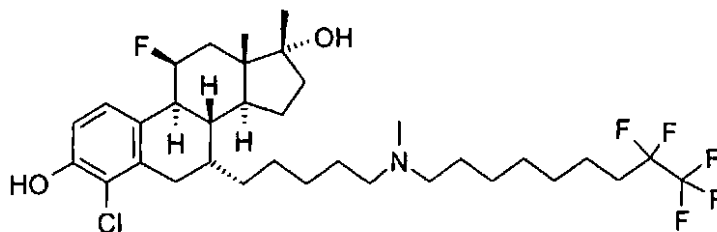
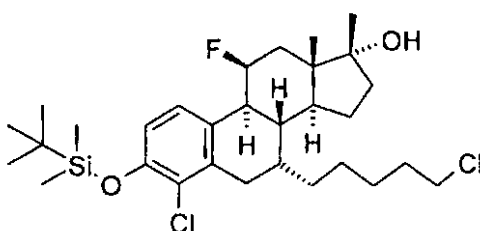
20 Analog der im Beispiel 2.1.1 g) beschriebenen Methode erhielt man aus 20.5 g (R)-2-(6,6,7,7,7-Pentafluor-heptyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester das (R)-2-(6,6,7,7,7-Pentafluor-heptyl)-pyrrolidin (13 g).

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 4.09 (br s, 1H), 3.00 (m, 2H), 1.61-1.94 (m, 5H), 1.21-1.59 (m, 9H).

3.2 Herstellung des Endproduktes

In Analogie zu Schritt 1.2 des Beispiels 1 lieferten 1,1 g 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol mit 820 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluor-heptyl)-pyrrolidin als Amin nach der Flash-Chromatographie 11 β -Fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (760 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 7.18 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.53 (s(br), 1H), 5.60 (d, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.88 (d, 3H).

Beispiel 4**4-Chlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol****4.1 Herstellung der Intermediate****4.1.1 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol**

Zu einer Lösung von 732 mg 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol in 9 ml Dimethylformamid wurde unter Stickstoffatmosphäre 505 mg 2,3,4,5,6,6-Hexachlor-2,4-cyclohexadien-1-on gegeben und 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach erfolgte eine weitere Zugabe von 126 mg 2,3,4,5,6,6-Hexachlor-2,4-cyclohexadien-1-on, gefolgt von einer letzten 126 mg-Portion nach 7 Stunden. Nachdem weitere 56 Stunden gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und das Rohprodukt wiederholt an Kieselgel (Hexan / Essigester) chromatographiert. Man erhielt 444 mg 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol.

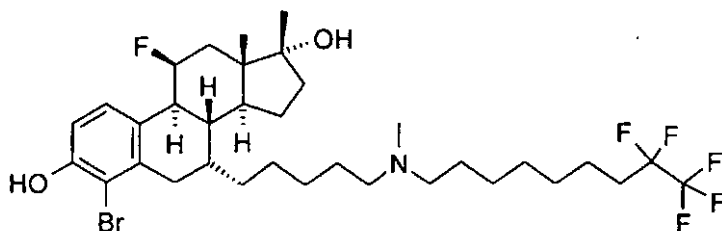
H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.12 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.06 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.87 (d, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.22 (s, 3H).

4.2 Herstellung des Endproduktes

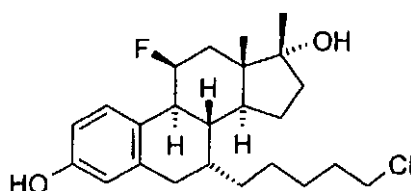
In Analogie zu Schritt 1.2 des Beispiels 1 lieferten 428 mg 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol mit 284 mg (8,8,9,9,9-Pentafluorononyl)-methyl-amin als Amin nach der Flash-Chromatographie 4-Chlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluorononyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (176 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.20 (d, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H).

31

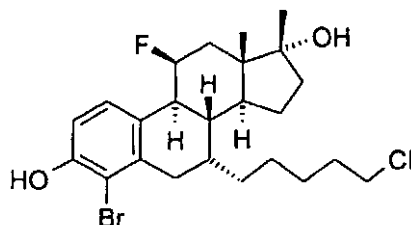
Beispiel 5**4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluornonyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol**

5

5.1 Herstellung der Intermediate**5.1.1 7 α -(5-Chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol**

- 10 Zu einer Lösung von 3.2 g 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol in 27 ml Ethanol wurden nacheinander 2.13 g Kaliumfluorid und 0.55 ml Wasser gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und 2x mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Nach der Filtration der organischen
- 15 Phase und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte die anschließende Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester) 7 α -(5-Chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (2.74 g).

- 20 H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.20 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.57 (s (br.), 1H), 5.60 (d, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.51 (t, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.71 (d, 1H), 2.54 (dd, 1H), 0.88 (d, 3H).

5.1.2 4-Brom-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

- 25 Bei 0°C wurde zu einer Lösung von 2.5 g 7 α -(5-Chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol in 278 ml Chloroform die Lösung von 1.17 g N-Brom-Succinimid in 167 ml Chloroform gegeben, anschließend für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend ließ man langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte noch weitere 30 Minuten nach. Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand in Diethylether aufgenommen, 2x mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und erneut zur Trockne eingengt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester) lieferte 4-Brom-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (1.86 g).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.25 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.52 (t, 2H), 2.95 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H).

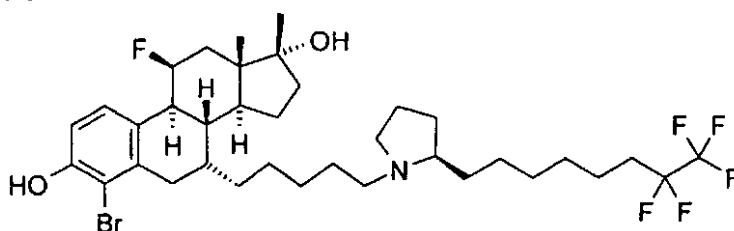
5.2 Herstellung des Endproduktes

Bei Raumtemperatur wurde zu einer Lösung von 355 mg 4-Brom-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol in 2.18 ml Dimethylformamid 77.1 mg Natriumcarbonat, 218.1 mg Natriumiodid und 270 mg (8,8,9,9,9-Pentafluornonyl)-methylamin gegeben. Anschließend ließ man für 5 Stunden bei 80°C rühren. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Aminphase; Hexan / Essigester) lieferte 4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluornonyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol, das aus Diethylether umkristallisiert wurde (228 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.24 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H).

Beispiel 6

4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol



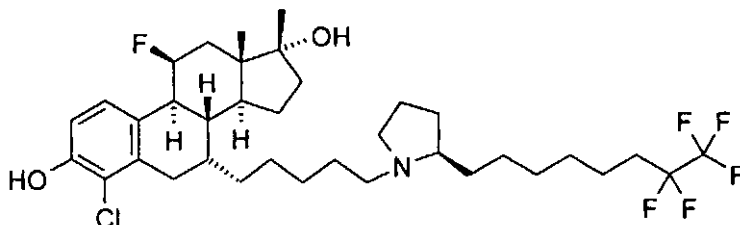
In Analogie zu Schritt 5.2 des Beispiels 5 lieferten 223 mg 4-Brom-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol mit 187 mg (R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorooctyl)-pyrrolidin als Amin (Verbindung 2.1.1) nach der Flash-Chromatographie (Aminphase;

Hexan / Essigester) 4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (250 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.24 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.96 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 (d, 3H).

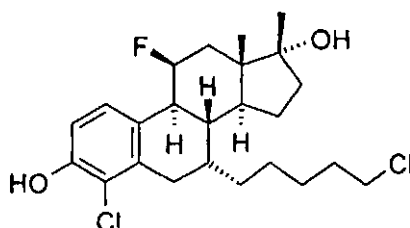
Beispiel 7

4-Chlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol



7.1 Herstellung der Intermediate

7.1.1 4-Chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol



Bei Raumtemperatur wurde zu einer Lösung von 262 mg 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol in 8 ml Ethanol nacheinander 164 mg Kaliumfluorid und 42 μ l Wasser gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach der Filtration der organischen Phase und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte die anschließende Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester) 4-Chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (94 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.21 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.55 (s (br.), 1H), 3.52 (t, 2H), 2.98 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H).

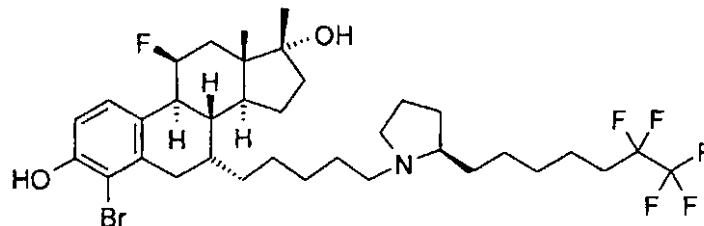
7.2 Herstellung des Endproduktes

In Analogie zu Schritt 5.2 des Beispiels 5 lieferten 206 mg 4-Chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol mit 209 mg (*R*)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluor-octyl)-pyrrolidin als Amin (Verbindung 2.1.1) nach der wiederholter Flash-Chromatographie (Kieselgel gefolgt von Aminphase; Hexan / Essigester) 4-Chlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2*R*)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (165 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.20 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.876 (s (br.), 3H).

Beispiel 8

4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2*R*)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

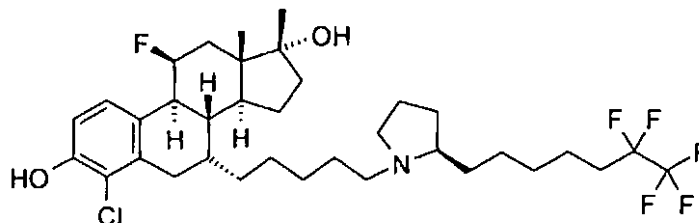


In Analogie zu Schritt 5.2 des Beispiels 5 lieferten 255 mg 4-Brom-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol mit 178 mg (*R*)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluor-heptyl)-pyrrolidin als Amin nach der Flash-Chromatographie (Kieselgel; Hexan / Essigester) 4-Brom-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2*R*)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (287 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.24 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 (d, 3H).

Beispiel 9

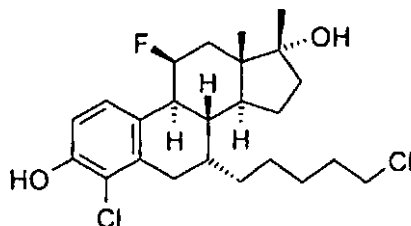
4-Chlor-11 β -fluoro-17 β -methyl-7 α -[5-[(2*R*)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol



53

9.1 Herstellung der Intermediate

9.1.1 4-Chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol



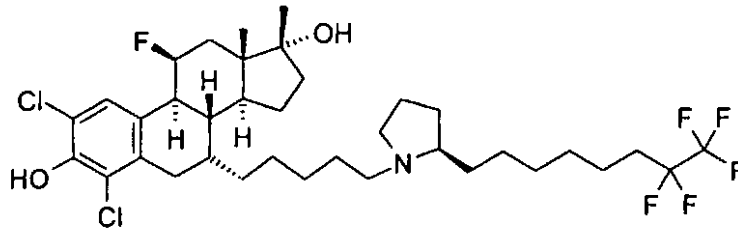
Alternativ zur Vorschrift gemäß Schritt 7.1.1 des Beispiels 7 ließ sich 4-Chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol herstellen, in dem zu einer Lösung von 325 mg -(5-Chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol in 6 ml Dimethylformamid unter Stickstoffatmosphäre 239 mg 2,3,4,5,6,6-Hexachlor-2,4-cyclohexadien-1-on gegeben wurde und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Danach erfolgte eine weitere Zugabe von 12 mg 2,3,4,5,6,6-Hexachlor-2,4-cyclohexadien-1-on. Nachdem weitere 56 Stunden gerührt wurde, wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase lieferte die anschließende Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester) 4-Chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (240 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, wie unter 7.1.1 angegeben.

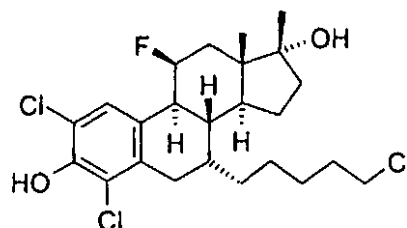
9.2 Herstellung des Endproduktes

In Analogie zu Schritt 5.2 des Beispiels 5 lieferten 240 mg 4-Chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol mit 238 mg (*R*)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorheptyl)-pyrrolidin als Amin nach wiederholter Flash-Chromatographie (Kieselgel gefolgt von Aminphase; Hexan / Essigester) 4-Chlor-11 β -fluoro-17 β -methyl-7 α -[5-[(2*R*)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (205 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.20 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (d, 3H).

Beispiel 10**2,4-Dichlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol**

5

10.1 Herstellung der Intermediate**10.1.1 7 α -(5-Chlorpentyl)-2,4-dichlor-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol**

- 10 Die in Schritt 4.4.1 des Beispiels 4 beschriebene Chlorierung lieferte neben der gewünschten reinen Zielstruktur nach Flash-Chromatographie auch geringe Mengen der Mischung aus 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-chlor-7 α -(5-chlorpentyl)-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol und 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7 α -(5-chlorpentyl)-2,4-dichlor-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol, das gemäß der im Beispiel 7.1.1 beschriebenen Methode de-silyliert wurde. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / Essigester) lieferte 7 α -(5-Chlorpentyl)-2,4-dichlor-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (76 mg).

H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.28 (s, 1H), 5.82 (s (br.) 1H), 5.53 (d, 1H), 3.51 (t, 2H), 2.97 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

20

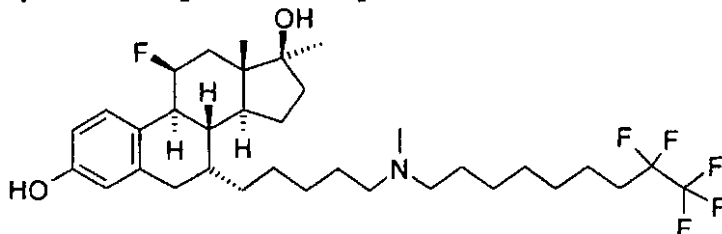
10.2 Herstellung des Endproduktes

In Analogie zu Schritt 5.2 des Beispiels 5 lieferten 76 mg 7 α -(5-Chlorpentyl)-2,4-dichlor-11 β -fluor-17 β -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol mit 65 mg (*R*)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluor-octyl)-pyrrolidin als Amin (Verbindung 2.1.1) nach Flash-Chromatographie (Kieselgel; Hexan / Essigester) gefolgt von präp. HPLC und Entfernung von Ameisensäurespuren mittels Natriumhydrogencarbonatlösung 2,4-Dichlor-11 β -fluor-17 β -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol (16 mg).

- 30 H-NMR: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7.27 (s, 1H), 5.54 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.98 (d, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.86 (d, 3H).

B. Herstellung der 17 α -Alkyl-Vergleichsverbindungen**V1:**

11 β -Fluor-17 α -methyl-7 α -[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluornonyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol CAS [536975-64-1]



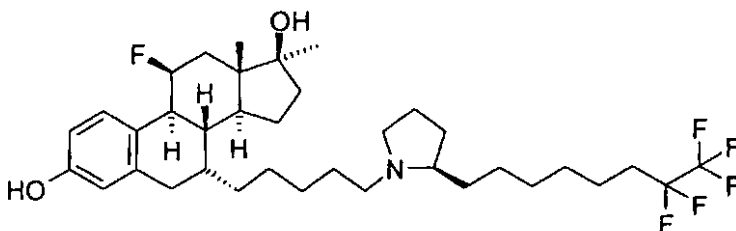
Eine Lösung von 19.5 g 7 α -(5-Brompentyl)-11 β -fluor-17 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (WO 2003/045972, Seite 27, 2.2a) in 200 ml absolutem Dimethylformamid wurde mit 12.75 g Methyl-(8,8,9,9,9-pentafluornonyl)-amin und 5.47 g Natriumcarbonat, versetzt.

Anschließend ließ man für 5.5 Stunden bei 80°C rühren. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltrierte und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Aminphase; Hexan / Essigester) lieferte 11 β -Fluor-17 α -methyl-7 α -[5-[methyl(8,8,9,9,9-pentafluornonyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, das aus Diethylether umkristallisiert wurde (14.5 g);

H-NMR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7.16 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.40 – 2.34 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.06 (d, 3H).

V2:

11 β -Fluor-17 α -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctyl)-1-pyrrolidinyl]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol



Eine Lösung von 3.45 g 7 α -(5-Chlorpentyl)-11 β -fluor-17 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol in 45 ml absolutem Dimethylformamid wurde mit 3.0 g (2R)-2-(7,7,8,8,8-Pentafluorooctyl)-pyrrolidine, 2.01 g Natriumcarbonat und 2.53 g Natriumiodid versetzt. Anschließend ließ man für 5 Stunden bei 100°C rühren. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und halbgesättigter

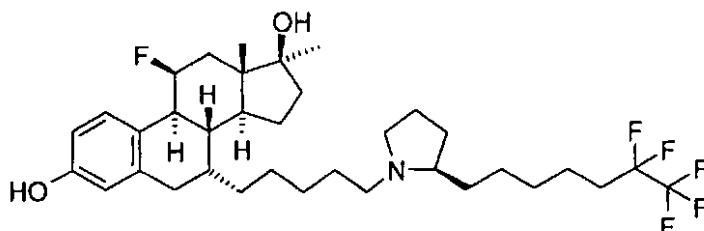
Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltrierte und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Aminphase; Hexan / Essigester) lieferte 11 β -Fluor-17 α -methyl-7 α -[5-[methyl(8,8,9,9,9-

pentafluornonyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, das aus Diethylether umkristallisiert wurde (4.5 g).

H-NMR: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7.17 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 1.06 (d, 3H).

V3:

11 β -Fluor-17 α -methyl-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluorheptyl)-1-pyrrolidiny]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol



Eine Lösung von 10 g 7 α -(5-Chlorpentyl)-11 β -fluor-17 α -methyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol in 50 ml absolutem Dimethylformamid wurde mit 11.83 g (2R)2-(6,6,7,7,7-Pentafluorheptyl)-pyrrolidine, 2.6 g Natriumcarbonat und 7.33 g Natriumiodid versetzt.

Anschließend ließ man für 18 Stunden bei 80°C rühren. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltrierte und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Aminphase; Hexan / Essigester) lieferte 11 β -Fluor-17 α -methyl-7 α -[5-[methyl(7,7,8,8,8-pentafluornonyl)amino]pentyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, das aus Diethylether umkristallisiert wurde (9.84 g).

H-NMR: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7.15 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 2.88 (d, 1H), 2.72 (d, 1H), 1.05 (d, 3H).

C. Charakterisierung

C.1 Beschreibungen der charakterisierenden Versuche

5 C.1.1 Metabolische Stabilität:

Die metabolische Stabilität von Prüfsubstanzen wurden durch Inkubationen in einer Suspension mit humanen Lebermikrosomen, welche auf einen Proteingehalt von 0.5 mg/mL eingestellt waren, bei einer Konzentrationen von 0.3 µM bestimmt. Das Inkubationsvolumen lag bei 3.03 ml, wobei 2.4 ml einer Mikrosomensuspension in Phosphatpuffer bei pH 7.4 (Natrium - Phosphatpuffer 100 mM ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) vorgelegt wurden, welche durch Zugabe von 0.6 ml eines Cofaktormixes (bestehend aus 1.2 mg NADP, 3 IU Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase, 14.6 mg Glucose-6-Phosphat und 4.9 mg MgCl_2 in Phosphatpuffer, pH 7.4) aktiviert wurde. Durch Zugabe von 30 µL einer Prüfsubstanzstammlösung wurde der Assay gestartet, wobei die Stammlösung so zusammengesetzt war, dass die Lösungsmittelkonzentrationen während der Inkubation für DMSO <0.2% und für Methanol < 1% lag. Die Inkubationen wurden bei einer Inkubationstemperatur von 37°C über einen Zeitraum von 60 Minuten durchgeführt, wobei die Mikrosomen durch kontinuierliches Rühren (Tec Control Shaker RS 485 bei 300 UpM) in einer homogenen Suspension gehalten wurden. Zu 6 verschiedenen Zeitpunkten (2, 8, 16, 30, 45 & 60 min) wurden Aliquots von jeweils 250 µl gezogen und sofort in dasselbe Volumen eiskaltem Methanol gegeben und abgedeckt. Die Proben wurden über Nacht bei -20°C ausgefroren und danach für 15 min bei 3000 UpM zentrifugiert bevor 100 µl des klaren Überstandes zur Konzentrationsbestimmung abgenommen wurde. Die Analytik erfolgte durch ein Agilent 1200 HPLC-System mit angeschlossener LCMS/MS Detektion.

Aus den abnehmenden Konzentrationen über die Zeit wurde die Halbwertszeit der Prüfsubstanz in dem oben beschriebenen mikrosomalen Inkubationsgemisch bestimmt, aus dem wiederum die "intrinsische Clearance", die maximale Geschwindigkeit der Lebermikrosomen, die Prüfsubstanz metabolisch zu eliminieren errechnet wurde. Aus dieser "intrinsischen Clearance" wiederum lässt sich unter Hinzunahme verschiedener physiologischer Kenngrößen eine maximale metabolische Clearance im Menschen abschätzen, wobei durch das oben genannte Prinzip ausschließlich Phase I metabolische Reaktionen abgebildet werden können (typischer Weise: oxidoreduktive Reaktionen durch Zytochrom P450 Enzyme oder der Flavinmonooxygenase, sowie hydrolytische Reaktionen von Esterasen und Amidasen). Physiologische Kenngrößen sind: humaner Leberblutfluss: 1.3 l/kg/h ; spezifisches Lebergewicht (pro kg Körpergewicht): 21g/kg; mikrosomaler Proteingehalt: 40mg/g Leber. Weiterhin wurde unter den Annahmen, dass (i) die Absorption

der Prüfsubstanz im Menschen 100% beträgt, und (ii) die abgeschätzte metabolische Clearance sich als first pass berechnen lässt, eine maximale orale Bioverfügbarkeit (F_{max}) abgeschätzt.

Formeln & Kurzerklärungen: CL intrinsic-apparent [in ml/(min*mg protein)]: spiegelt die

- 5 Eliminationskonstante k_{el} (in min⁻¹) der Prüfsubstanz in dem Inkubationsansatz wieder, geteilt durch den mikrosomalen Proteingehalt (40 mg/ml). CL intrinsic [in l/(h*kg)]: maximale Fähigkeit der Leber (Microsomen) die Prüfsubstanz metabolisch zu eliminieren, wenn der Leberblutfluss nicht der limitierende Faktor ist (k_{el} *Lebergewicht) / Anteil der Leber (Mikrosomaler Gehalt) in der Inkubation. CL blood-well stirred [in l/(h*kg)]: abgeschätzte
- 10 Blutclearance (via Phase 1 Metabolismus): $(Q_H * CL_{intrinsic}) / (Q_H + CL_{intrinsic})$. F_{max} [in %]: maximale Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation der Prüfsubstanz: $(1 - CL_{blood-well stirred} / Q_H) * 100$.

C.1.2 Bioverfügbarkeit

- 15 Die Bestimmung der intragastralen Bioverfügbarkeit von Prüfsubstanzen wurde in weiblichen wachen Hunden mit einem Körpergewicht von minimal 5kg bis maximal 12kg durchgeführt. Hierzu wurden die Prüfsubstanzen sowohl für die intravenösen 15min-Infusion als auch für die intragastrale Applikation in gelöster Form appliziert wobei verträgliche Lösungsvermittler wie PEG400 und/oder Ethanol in verträglicher Menge verwendet wurden.

20

Intravenöse Applikation:

Die Prüfsubstanzen wurden bei einer geringen Dosis von 0.2 - 1mg/kg über einen Zeitraum von 15 min infundiert. Dabei wurden zu den Zeitpunkten 5min, 10min, 15min (bzw. kurz vor Infusionsende), 20min, 30min, 45min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h (bezogen auf Infusionsbeginn)

- 25 ca. 1 - 1.5ml Blutproben entnommen. Die Blutproben wurden ohne Schütteln in Lithium-Heparinröhrchen (Monovetten® von Sarstedt) aufbewahrt und für 15 min bei 3000 Upm zentrifugiert. Ein Aliquot von 100µL wurde dem Überstand (Plasmawasser) entnommen und durch Zugabe von 400 µl kaltem ACN gefällt. Die gefällten Proben wurden über Nacht bei -20°C ausgefroren, danach wiederum für 15min bei 3000UpM zentrifugiert bevor 150µL des
- 30 klaren Überstandes zur Konzentrationsbestimmung abgenommen wurde. Die Analytik erfolgte durch ein Agilent 1200 HPLC-System mit angeschlossener LCMS/MS Detektion. Berechnung der PK Parameter (via PK Berechnungssoftware, z.B. WinNonLin®):
- CL_{plasma}: Gesamtplasmaclearance der Prüfsubstanz (in l/kg/h); CL_{blood}: Gesamtblutclearance der Prüfsubstanz (in l/kg/h), wobei $(CL_{blood} = CL_{plasma} * C_p / C_b)$; V_{ss}:
- 35 Apparentes Verteilungsvolumen beim steady state (in l/kg); T_{1/2}: Halbwertszeit innerhalb eines spezifizierten Intervalls (hier: terminale T_{1/2}, in h); AUC_{norm}: Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zur Unendlichkeit extrapoliert geteilt

zb

durch die Dosis (in $\text{kg} \cdot \text{l/h}$); $\text{AUC}(0\text{-}t_n)\text{norm}$: Integrierte Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine Plasmakonzentration messbar war, geteilt durch die Dosis (in $\text{kg} \cdot \text{l/h}$); C_{max} : Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma (in $\mu\text{g/l}$); $\text{C}_{\text{max,norm}}$: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma geteilt durch die Dosis (in kg/l); C_b/C_p : Verhältnis der Blut zu Plasma Konzentrationsverteilung.

Intragastrale Applikation:

Die Prüfsubstanzen wurden bei einer geringen Dosis von 1 -2 mg/kg über eine Schlauchsonden intragastral als Bolus an nüchterne weibliche Hunde appliziert. Zu den Zeitpunkten 15min, 30min, 45min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h (bezogen auf Infusionsbeginn) wurden ca. 1-1.5mL Blut entnommen. Die Blutproben wurden ohne Schütteln in Lithium-Heparinröhrchen (Monovetten® von Sarstedt) aufbewahrt und für 15min bei 3000Upm zentrifugiert. Ein Aliquot von 100 μl wurde dem Überstand (Plasmawasser) entnommen und durch Zugabe von 400 μL kaltem ACN gefällt. Die gefällten Proben wurden über Nacht bei -20°C ausgefroren, danach für 15min bei 3000UpM zentrifugiert bevor 150 μl des klaren Überstandes zur Konzentrationsbestimmung abgenommen wurde. Die Analytik erfolgte durch ein Agilent 1200 HPLC-System mit angeschlossener LCMS/MS Detektion

Berechnung der PK Parameter (via PK Berechnungssoftware, z.B. WinNonLin®):

AUC_{norm} : Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zur Unendlichkeit extrapoliert geteilt durch die Dosis (in $\text{kg} \cdot \text{L/h}$); $\text{AUC}(0\text{-}t_n)\text{norm}$: Integrierte Fläche unter dem Plasmakonzentrationszeitprofil vom Zeitpunkt Null bis zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine Plasmakonzentration messbar war, geteilt durch die Dosis (in $\text{kg} \cdot \text{l/h}$); C_{max} : Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma (in $\mu\text{g/L}$); $\text{C}_{\text{max,norm}}$: Maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma geteilt durch die Dosis (in kg/l); $\text{T}_{1/2}$: Halbwertszeit innerhalb eines spezifizierten Intervalls (hier: terminale $\text{T}_{1/2}$, in h); $\text{F}_{\text{obs}}\%$: beobachtete orale Bioverfügbarkeit, $\text{AUC}(0\text{-}t_n)\text{norm}$ nach i.g. Gabe geteilt durch $\text{AUC}(0\text{-}t_n)\text{norm}$ nach i.v. Gabe. t_{max} : Zeitpunkt, zudem die maximale Konzentration der Prüfsubstanz im Plasma gemessen wird.

C.2 Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der PK-Charakterisierung

5 (V1-3: direkte Analoga d.h. Unterschied nur in Stereoisomerie in Position 17).

Verbindung [Bsp.]	F _{max} (Mikros.) [%]	F _{obs} (Hund) [%]
1	39	16
V1	9	2.8
2	36	13
V2	9	2
3	40	13
V3	8	3.1
4	39	
5	55	
6	34	
7	47	14
8	48	
9	42	
10	34	

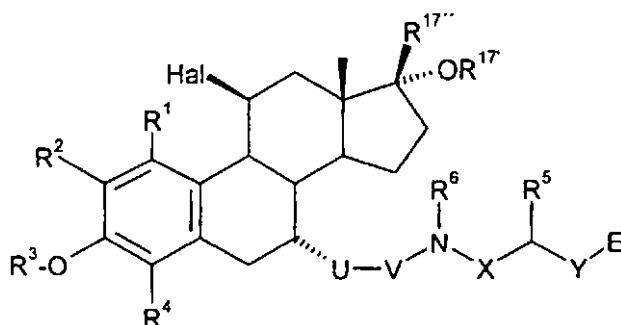
Tab. 2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer 17β-Gruppe sind den direkten Analoga
10 überlegen, weil sie eine erhöhte metabolische Stabilität in humanen Mikrosomen und eine erhöhte Bioverfügbarkeit im Hund nach intragastraler gabe aufweisen.

32

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der

Hal für Fluor oder Chlor steht, das in 11 β -Position an das Estratriengrundgerüst gebunden ist; und

R¹, R² und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom stehen, und

R³ für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkanoylrest steht, und

R^{17'} für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl- oder C₁-C₄-Alkanoylrest steht,

R^{17''} für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach fluorierten C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylnrest steht,

wobei **R^{17'}**-O in 17 α -Position und **R^{17''}** in 17 β -Position an das Estratriengrundgerüst gebunden sind; und

U für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C₁-C₁₃-Alkyl-, C₂-C₁₃-Alkenyl- oder C₂-C₁₃-Alkinylnrest steht, oder

für die Gruppe **A-B** wobei

A an das Estratriengrundgerüst gebunden ist und einen über -CH₂- an das Estratriengrundgerüst gebundenen Benzylidenrest, einen Phenylrest oder einen über die Alkylgruppe an das Estratriengrundgerüst gebundenen C₁-C₃-Alkyl-Phenylrest darstellt und

B für einen gerad- oder verzweigt-kettigen C₁-C₁₃-Alkyl-, C₂-C₁₃-Alkenyl- oder C₂-C₁₃-Alkinylnrest steht und

wobei **A** und **B** auch über ein O-Atom miteinander verbunden sein können,

V für eine Methylen- oder eine -C(O)-Gruppe steht und

X für eine Bindung oder eine C₁-C₃-Alkylengruppe steht und

R⁵ für Wasserstoff oder einen C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinylnrest steht

R⁶ für Wasserstoff oder die Gruppe -CH₂-R⁷ oder C(O)-R⁷ steht, worin R⁷ steht für Wasserstoff oder einen gerad- oder verzweigt-kettigen, nichtfluorierten oder

zumindest teilweise fluorierten C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynylrest, der einfach oder mehrfach mit Hydroxy substituiert sei kann, oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit X und dem Stickstoffatom der Seitenkette einen 4 bis 6 gliedrigen Heterocyclring bilden, der zusätzlich zum Stickstoffatom der

5 Seitenkette ein weiteres Heteroatom aufweisen kann und/oder eine Carbonylgruppe enthalten kann,

Y für eine C₅-C₈-Alkylengruppe steht,

E für einen C₁-C₄-Perfluoroalkylrest oder für einen Phenylrest steht, der ein- bis fünffach substituiert ist mit Halogen oder -CF₃,

10 sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der Solvate.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in der

Hal für Fluor steht, und

R¹, R² und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder Brom stehen, und

15

R³ für Wasserstoff, einen Methyl- oder Acetylrest steht, und

R⁵ für Wasserstoff oder einen C₁-C₃-Alkylrest steht, und

R⁶ für Wasserstoff oder -CH₂-R⁷ steht, worin R⁷ für Wasserstoff oder einen Methyl- oder Ethylrest steht, oder

20 **R⁵ und R⁶** zusammen mit dem Stickstoffatom der Seitenkette einen 5-gliedrigen Heterocyclring bilden, der zusätzlich zum Stickstoffatom der Seitenkette ein weiteres Heteroatom aufweisen kann und/oder eine Carbonylgruppe enthalten kann, und

R^{17'} für Wasserstoff, einen Methylrest oder Acetylrest steht, und

25 **R^{17''}** für einen Methyl-, Ethinyl- oder Trifluormethylrest steht, und

U für einen Butylen-, Pentylen-, Hexylen- oder Heptylenrest steht, und

V für eine Methylengruppe steht, und

X für eine Bindung oder eine Methylengruppe steht, und

Y für eine Bindung oder eine C₅-C₇-Alkylengruppe steht, und

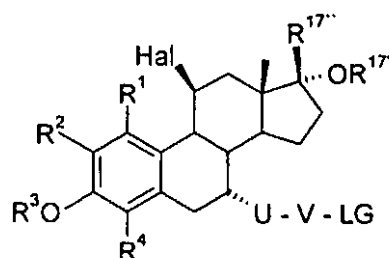
30 **E** für -C₂F₅, -C₃F₇, -C₄F₉ oder für einen Trifluormethylphenylrest steht, sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der Solvate.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, in der
R¹ für Wasserstoff steht, und
R² für Wasserstoff oder Chlor steht, und
R⁴ für Wasserstoff, Chlor oder Brom steht,
5 sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, in der
R³ für Wasserstoff steht,
10 sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, in der
Hal für Fluor steht,
15 sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
6. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, in der
R⁵ für Wasserstoff und R⁶ für eine Methylgruppe steht oder
20 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom der Seitenkette einen Pyrrolidinring
bilden,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
- 25 7. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, in der
R^{17'} für Wasserstoff steht und R^{17''} für einen Methylrest steht,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
- 30 8. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, in der
U für einen *n*-Butylenrest steht,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.

9. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in der
V für eine Methylengruppe steht,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
10. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, in der
X für eine Bindung steht,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
11. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, in der
Y für eine n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe steht,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
12. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, in der
E für $-C_2F_5$ steht,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.
13. Verbindungen gemäß Formel (I) nach Anspruch 1, in der
 R^1 für Wasserstoff steht, und
 R^2 für Wasserstoff oder Chlor steht, und
 R^4 für Wasserstoff, Chlor oder Brom steht, und
 R^3 für Wasserstoff steht, und
Hal für Fluor steht, und
 R^5 für Wasserstoff und R^6 für eine Methylgruppe steht oder
 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom der Seitenkette einen Pyrrolidinring
bilden, und
 $R^{17'}$ für Wasserstoff steht, und
 $R^{17''}$ für einen Methylrest steht, und
U für einen n-Butylenrest steht, und
V für eine Methylengruppe steht, und
X für eine Bindung steht, und
Y für eine n-Pentyl- oder n-Hexylengruppe steht, und
E für $-C_2F_5$ steht,
sowie deren Enantiomere und Diastereomere, deren Salze, Solvate und Salze der
Solvate.

39

14. Intermediate der Formel (IX)



(IX)

in der R¹, R², R³, R⁴, Hal, R^{17'}, R^{17''}, U und V die Bedeutungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 haben und LG für eine Sulfonatgruppe oder Halogen steht.

5

15. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung als Arzneimittel.

16. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von estrogen-abhängigen Erkrankungen.

10

17. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13.

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de diciembre de 2010 (09.12.2010)

(10) Número de publicación internacional
WO 2010/139411 A3

(51) Clasificación internacional de Patentes:

A16K 31/56 (2006.01) C07J 3/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/EP2010/003204

(22) Fecha de la presentación internacional

26 de mayo de 2010 (26.05.2010)

(25) Idioma de la presentación:

alemán

(26) Idioma de la publicación:

alemán

(30) Datos de la prioridad

09 075 249.4 4 de junio de 2009 (04.06.2009) EP

(71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (solamente para US) **BOHLMANN, Rolf** [DE/DE]; Kuehler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). **HEINRICH, Nikolaus** [DE/DE]; Sponholzstr. 8, 12159 Berlin (DE). **HÜBNER, Jan** [DE/DE]; Alice- und Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). **KETTSCHAU, Georg** [DE/DE]; Kavalierstr. 15, 13187 Berlin (DE). **KÜNZER, Hermann** [DE/DE]; Turiner Str. 4, 13347 Berlin (DE). **LIENAU, Philip** [DE/DE]; Pücklerstr. 33, 10997 Berlin (DE). **GERISCH, Michael** [DE/DE]; Schlieffenstr. 88, 42329 Wuppertal (DE). **MÜLLER, Silke** [DE/DE]; Fritz-Reuter-Allee 146, 12359 Berlin (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). **DENNER, Karsten** [DE/DE]; Str. 97, Nr. 38, 13156 Berlin (DE). **SANDER, Michael** [DE/DE]; Franz-Lenders-Str. 31, 50226 Frechen (DE). **HOFFMANN, Jens** [DE/DE]; Walterstr. 13, 16567 Mühlenbeck (DE). **WINTERMANTEL, Tim** [DE/DE]; Maybachstr. 48a, 50670 Köln (DE)

(74) Representante: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**; Patents and Licensing, Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE)

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

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

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional (artículo 21, párrafo 3)
- antes del vencimiento de la fecha límite para modificar las reivindicaciones y será vuelto a publicar en caso de recibir modificaciones (relga 48, párrafo 2, letra h)

(54) Título: 17 β -ALQUIL-17 α -OXI-ESTRATRIENOS

(57) Resumen: La invención se relaciona con 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos de fórmula (I), con métodos para producirlos, con el uso de los 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos para preparar fármacos y con preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional



PCT

(43) Fecha de publicación internacional
9 de diciembre de 2010 (09.12.2010)

(10) Número de publicación internacional
WO 2010/139411 A2

(51) Clasificación internacional de Patentes:

A16K 31/56 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/EP2010/003204

(22) Fecha de la presentación internacional

26 de mayo de 2010 (26.05.2010)

(25) Idioma de la presentación:

alemán

(26) Idioma de la publicación:

alemán

(30) Datos de la prioridad

09 075 249.4 4 de junio de 2009 (04.06.2009) EP

(71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (solamente para US) **BOHLMANN, Rolf** [DE/DE]; Kuehler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). **HEINRICH, Nikolaus** [DE/DE]; Sponholzstr. 8, 12159 Berlin (DE). **HÜBNER, Jan** [DE/DE]; Alice- und Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). **KETTSCHAU, Georg** [DE/DE]; Kavalierstr. 15, 13187 Berlin (DE). **KÜNZER, Hermann** [DE/DE]; Turiner Str. 4, 13347 Berlin (DE). **LIENAU, Philip** [DE/DE]; Pücklerstr. 33, 10997 Berlin (DE). **GERISCH, Michael** [DE/DE]; Schlieffenstr. 88, 42329 Wuppertal (DE). **MÜLLER, Silke** [DE/DE]; Fritz-Reuter-Allee 146, 12359 Berlin (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). **DENNER, Karsten** [DE/DE]; Str. 97, Nr. 38, 13156 Berlin (DE). **SANDER, Michael** [DE/DE]; Franz-Lenders-Str. 31, 50226 Frechen (DE). **HOFFMANN, Jens** [DE/DE]; Walterstr. 13, 16567 Mühlenbeck (DE). **WINTERMANTEL, Tim** [DE/DE]; Maybachstr. 48a, 50670 Köln (DE)

(74) Representante: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**; Patents and Licensing, Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE)

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

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

Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y será publicado nuevamente luego de recibir dicho informe (regla 48 párrafo 2 letra g).

(54) Título: 17 β -ALQUIL-17 α -OXI-ESTRATRIENOS

(57) Resumen: La invención se relaciona con 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos de fórmula (I), con métodos para producirlos, con el uso de los 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos para preparar fármacos y con preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

AE

17 β -ALQUIL-17 α -OXI-ESTRATRIENOS

La invención se relaciona con 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos, con procesos para prepararlos, con el uso de los 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos en la preparación de fármacos y con preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan una acción antiestrogénica, es decir, se trata de sustancias que ejercen acciones de inhibición de los estrógenos. Estas sustancias ya han sido descriptas de manera extensa.

Por ejemplo, se conocen compuestos que presentan una acción antiestrogénica a partir de EP 0 138 504 B1. En esencia, se trata de derivados de estra-1,3,5(10)-trieno que están sustituidos en la posición 3, entre otros, con hidroxilo o alcoxilo, que están sustituidos en la posición 17 con hidroxilo y que están sustituidos en la posición 17 β , entre otros, con hidrógeno o alquilo. Además, en la posición 7 α , estos compuestos tienen una cadena lateral de alquilo que puede estar parcialmente fluorada y que puede estar interrumpida, entre otros, por grupos amido, amino, amina, N-óxido, oxilo, sulfanilo, sulfinilo y/o sulfonilo.

En WO 99/33855 A1 se describen estra-1,3,5(10)-trienos 11 β -halo-7 α -sustituidos que tienen grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 17. La cadena lateral 7 α es un hidrocarburo opcionalmente insaturado y parcialmente fluorado que está interrumpido por un átomo de nitrógeno de una amina o por un grupo sulfanilo, sulfinilo o sulfonilo.

Se describen otros compuestos en WO 98/07740 A1. Se trata de 7 α -(ξ -aminoalquil)estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos. En la po-

sición 3, estos compuestos preferiblemente tienen un grupo hidroxilo, metoxilo o acetiloxilo, y en la posición 17 β -y/o 17 α , preferiblemente tienen un grupo metilo o trifluorometilo. La posición 11 β preferiblemente está ocupada por un átomo de flúor, y la posición 7 α preferiblemente está ocupada por una cadena lateral que al menos presenta una fluoración parcial en su extremo, y que está interrumpida por un átomo de nitrógeno de una amina y por un grupo sulfanilo, sulfinilo o sulfonilo.

En WO 97/45441 A1 se describen 7 α -(5-metilaminopentil)estra-1,3,5(10)-trienos que tienen grupos hidroxilo en la posición 3 y en la posición 17 α . La posición 17 β puede estar ocupada por un grupo metilo o etinilo. Además, la posición 2 del esqueleto del estratrieno también puede estar sustituida con un átomo de flúor.

Se descubrió que, al administrarlos, los compuestos conocidos forman una variedad de metabolitos con una actividad biológica elevada. La formación de estos metabolitos da como resultado acciones indeseables, lo que se ve reflejado en un espectro de actividad incontrolable. En particular, pueden ocurrir efectos colaterales, o la acción primaria deseada (la acción antiestrogénica) puede tornarse incontrolable debido a la formación espontánea de estos metabolitos. Más aun, la compatibilidad de los compuestos conocidos al realizar una administración oral es insatisfactoria. En particular, se descubrió que los compuestos conocidos promueven la acumulación de macrófagos en los alvéolos.

Todos los antiestrógenos conocidos a partir de los antecedentes técnicos tienen en común una biodisponibilidad oral insatisfactoria. Más aun, los antiestrógenos de los antecedentes

23

técnicos pueden interactuar con las citocromo P450 oxidasas. Los compuestos de los antecedentes técnicos más cercanos a los de la invención, que se describen en WO 03/045972, difieren de los compuestos de acuerdo con la invención porque el grupo en la posición 17, que no es hidrógeno, no está unido en la posición α , sino en la posición β , y porque el radical que contiene oxígeno que también está unido en la posición 17 no está unido al esqueleto del estratrieno en la posición β , sino en la posición α .

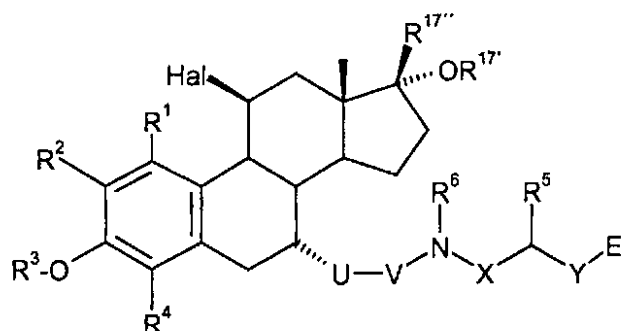
Hasta el momento, la investigación se había alejado de los 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos, ya que había numerosas indicaciones de que estos compuestos no presentaban afinidad por el receptor de estrógeno, por lo que no se anticipaban efectos estrogénicos o antiestrogénicos (J. Med. Chem. 1979, 22(12), 1538ff.). Aun sin tener en cuenta lo anterior, aquellos versados en la técnica habrían tenido inconvenientes para hallar una ruta para sintetizar los 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos, ya que en los antecedentes técnicos solamente se describen rutas complicadas y poco prometedoras.

Sobre la base de estos antecedentes técnicos, un objeto de la presente invención es proveer compuestos antiestrogénicos adicionales que formen pocos metabolitos con actividad biológica, o ningún metabolito de este tipo. Más aun, al administrarlos por vía oral, los compuestos deberían presentar una biodisponibilidad mejorada, de modo que se reduciría el estrés en los pacientes. De esta manera podría incrementarse el seguimiento por parte de los pacientes.

Sorprendentemente, y sin obviar los preconceptos de aquellos

versados en la técnica, se descubrió que los 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos de acuerdo con la invención presentan propiedades anti-estrogénicas y una biodisponibilidad considerablemente mejorada. Esto fue inesperado.

El objeto de acuerdo con la invención se alcanza con 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos de la fórmula general (I)



donde

Hal representa flúor o cloro y está unido en la posición 11 β del esqueleto del estratrieno; y

R¹, R² y R⁴ representan independientemente hidrógeno, flúor, cloro o bromo; y

R³ representa hidrógeno o un radical C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alcanilo; y

R¹⁷, representa hidrógeno o un radical C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alcanilo;

R¹⁷" representa un radical C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo o C₂-C₄-alquinilo opcionalmente mono o polifluorado,

donde R¹⁷'-O está unido en la posición 17 α y R¹⁷" está unido en la posición 17 β del esqueleto del estratrieno; y

U representa un radical C₁-C₁₃-alquileno, C₂-C₁₃-alquenileno o C₂-C₁₃-alquenileno de cadena lineal o ramificada, o bien representa el grupo A-B, donde

AK

A está unido al esqueleto del estratrieno y es un radical bencilideno unido a través de $-\text{CH}_2-$ al esqueleto del estratrieno, es un radical fenileno o es un radical $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquileno-fenileno unido a través del grupo alquilo al esqueleto del estratrieno; y

B es un radical $\text{C}_1\text{-C}_{13}$ -alquileno, $\text{C}_2\text{-C}_{13}$ -alquenileno o $\text{C}_2\text{-C}_{13}$ -alquinileno de cadena lineal o ramificada,

donde A y B también pueden estar unidos entre sí a través de un átomo de oxígeno;

V representa un grupo metileno o $-\text{C}(\text{O})-$; y

X representa un enlace o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquileno; y

R^5 representa hidrógeno o un radical $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alquinilo;

R^6 representa hidrógeno o el grupo $-\text{CH}_2\text{-R}^1$ o $\text{C}(\text{O})\text{-R}^1$, donde R^1 representa hidrógeno o un radical $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquenilo o $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquinilo de cadena lineal o ramificada, no fluorado o al menos parcialmente fluorado, que puede estar mono o polisustituido con hidroxilo; o

R^5 y R^6 , en combinación con X y el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno de la cadena lateral, puede tener un heteroátomo adicional y/o puede contener un grupo carbonilo;

Y representa un grupo $\text{C}_5\text{-C}_8$ -alquileno;

E representa un radical $\text{C}_1\text{-C}_4$ -perfluoroalquilo o representa un radical fenilo que está entre mono y pentasustituido con un halógeno o con $-\text{CF}_3$;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

La solicitud se basa en las definiciones que se proveen a continuación.

C_n-alquilo

Un C_n-alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene n átomos de carbono.

C_n-alquilenio

Un C_n-alquilenio representa un radical hidrocarbonado saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene n átomos de carbono.

C_n-alquenileno

Un C_n-alquenileno un radical hidrocarbonado saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene n átomos de carbono y al menos un enlace doble.

C_n-alquinileno

Un C_n-alquinileno un radical hidrocarbonado saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene n átomos de carbono y al menos un enlace triple.

C_n-alquenilo

Un C_n-alquenilo representa un radical hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene n átomos de carbono y al menos un enlace doble.

C_n-alquinilo

Un C_n-alquinilo representa un radical hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene n átomos de car-

45

bono y al menos un enlace triple.

C_n-alquilcarbonil=C_n-alcanilo

Un C_n-alquilcarbonilo representa el grupo -C(O)-C_n alquilo.

En general, n es entre 1 y 6, preferiblemente entre 1 y 4, y en particular preferiblemente entre 1 y 3.

Los siguientes radicales pueden mencionarse a modo del ejemplo y de preferencia: acetilo y propanilo.

Heteroátomos

Ha de interpretarse que los heteroátomos abarcan átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Heteroarilo

Un heteroarilo es un sistema de anillos aromático monovalente, mono o bicíclico, que tiene al menos un heteroátomo diferente del carbono. Los heteroátomos que pueden estar presentes son átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia de la unión puede hallarse en cualquier átomo de carbono aromáticos o en cualquier átomo de nitrógeno.

Heterociclilo

Para los propósitos de la invención, un heterociclilo es un heteroarilo completa o parcialmente hidrogenado (heteroarilo completamente hidrogenado = heterociclilo saturado), es decir, un sistema de anillos no aromático mono o bicíclico que tiene al menos un heteroátomo distinto del carbono o un grupo hétero. Los heteroátomos que pueden estar presentes son átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia de la unión puede hallarse en cualquier átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno.

Un anillo heterocíclico monocíclico de acuerdo con la presente invención puede tener entre 4 y 6 átomos en el anillo.

Los anillos heterocíclicos que tienen 4 átomos (de 4 miembros) incluyen, por ejemplo, azetidínico.

Los anillos heterocíclicos que tienen 5 átomos (de 5 miembros) incluyen, por ejemplo, los anillos de pirrolidinilo, de imidazolidinilo, de pirazolidinilo y de pirrolinilo.

Los anillos heterocíclicos que tienen 6 átomos (de 6 miembros) incluyen, por ejemplo, los anillos de piperidinilo, de piperazinilo, de morfolinilo y de tiomorfolinilo.

Halógeno

El término halógeno incluye flúor, cloro, bromo e iodo. Se prefiere el flúor.

En la fórmula general (I), Hal puede representar flúor o cloro y está unido en la posición 11β al esqueleto del estratrieno.

Preferiblemente, Hal representa un átomo de flúor.

En la fórmula general (I), R¹, R² y R⁴ pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

Preferiblemente, R¹, R² y R⁴ representan independientemente hidrógeno, cloro o bromo.

En particular preferiblemente, R¹ representa hidrógeno, R² representa hidrógeno o cloro y R⁴ representa hidrógeno, cloro o bromo.

Más preferiblemente, R¹, R² y R³ representan hidrógeno.

En la fórmula general (I), R³ puede representar hidrógeno o un radical C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alcanilo.

46

Preferiblemente, R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o ter-butilo o un alcanilo correspondiente (acetilo, propionilo, butanilo).

En particular preferiblemente, R^3 representa hidrógeno o un radical metilo o acetilo.

Más preferiblemente, R^3 representa hidrógeno.

En la fórmula general (I), R^5 puede representar hidrógeno o un radical C_1-C_4 -alquilo, C_2-C_4 -alquenilo o C_2-C_4 -alquinilo.

Preferiblemente, R^5 representa hidrógeno o un radical C_1-C_3 -alquilo.

En particular preferiblemente, R^5 representa hidrógeno.

En la fórmula general (I), R^6 puede representar hidrógeno o el grupo $-CH_2-R^7$ o $C(O)-R^7$, donde R^7 representa hidrógeno o un radical C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo de cadena lineal o ramificada, no fluorado o al menos parcialmente fluorado, que puede estar mono o polisustituido con hidroxilo, o

Preferiblemente, R^6 representa hidrógeno o $-CH_2-R^7$, donde R^7 representa particularmente hidrógeno o un radical metilo o etilo.

En particular preferiblemente, R^6 representa un grupo metilo.

Como alternativa, en la fórmula general (I), R^5 y R^6 , en combinación con X y el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno de la cadena lateral, puede tener un heteroátomo adicional y/o puede contener un grupo carbonilo.

Preferiblemente, R^5 y R^6 , en combinación con el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo heterocíclico de

5 miembros que, además del átomo de nitrógeno de la cadena lateral, puede tener un heteroátomo adicional y/o puede contener un grupo carbonilo.

En particular preferiblemente, R^5 y R^6 , en combinación con el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo de pirrolidina.

En la fórmula general (I), $R^{17'}$ puede representar hidrógeno o un radical C_1 - C_4 -alquilo o C_1 - C_4 -alcanilo.

En la fórmula general (I), $R^{17''}$ puede representar un radical C_1 - C_4 -alquilo, C_2 - C_4 -alquenilo o C_2 - C_4 -alquinilo opcionalmente mono o polifluorado.

$R^{17'}$ -O está unido en la posición 17α y $R^{17''}$ está unido en la posición 17β del esqueleto del estratrieno.

En particular, $R^{17'}$ y $R^{17''}$ son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo.

Para $R^{17'}$ también se prefiere el hidrógeno, el acetilo, el propionilo y el butanilo.

Para $R^{17''}$ también se prefiere el etinilo, el 1-propinilo, el 2-propinilo, el 1-butinilo, el 2-butinilo y el 3-butinilo, y también el trifluorometilo, el pentafluoroetilo, el heptafluoropropilo y el nonafluorobutilo.

En particular preferiblemente, $R^{17'}$ representa hidrógeno, un radical metilo o un radical acetilo.

En particular preferiblemente, $R^{17''}$ representa un radical metilo, etinilo o trifluorometilo.

Más preferiblemente, $R^{17'}$ representa hidrógeno.

Más preferiblemente, $R^{17''}$ representa un radical metilo.

22

En la fórmula general (I), U puede representar un radical C_1-C_{13} -alquileo, C_2-C_{13} -alqueno o C_2-C_{13} -alquino de cadena lineal o ramificada, o bien puede representar el grupo A-B, donde A está unido al esqueleto del estratrieno y es un radical bencilideno unido a través de $-CH_2-$ al esqueleto del estratrieno, es un radical fenilo o es un radical C_1-C_3 -alquileo-fenilo unido a través del grupo alquilo al esqueleto del estratrieno; y B es un radical C_1-C_{13} -alquileo, C_2-C_{13} -alqueno o C_2-C_{13} -alquino de cadena lineal o ramificada, donde A y B también pueden estar unidos entre sí a través de un átomo de oxígeno.

En particular, U puede ser un radical alquileo de cadena lineal o ramificada.

Se prefiere un radical metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, decileno, undecileno, dodecileno o tridecileno radical.

En particular preferiblemente, U representa $-(CH_2)_p-$, donde p es un número entero entre 2 y 10.

En especial preferiblemente, U es un radical butileno, pentileno, hexileno o heptileno.

Más preferiblemente, U es un radical n-butileno, es decir, en la fórmula $-(CH_2)_p-$ para U, $p = 4$.

En la fórmula general (I), V puede representar un grupo metileno o $C(O)$.

En particular V representa un grupo metileno. Por consiguiente, en una forma de realización más preferida, el grupo U-V puede ser n-pentileno.

En la fórmula general (I), X puede representar un enlace o un grupo C₁-C₃-alquileo. Preferiblemente, X es un enlace o un grupo metileno.

En particular preferiblemente, X es un enlace.

En la fórmula general (I), Y puede representar un grupo C₅-C₈-alquileo.

Preferiblemente, Y es un enlace o un grupo C₅-C₇-alquileo.

En particular preferiblemente, Y es un grupo n-pentileno o n-hexileno.

En la fórmula general (I), E puede representar un radical C₁-C₄-perfluoroalquilo o puede representar un radical fenilo que está entre mono y pentasustituido con un halógeno o con -CF₃.

Preferiblemente, E representa -CF₃, -C₂F₅, -C₃F₇, -C₄F₉, representa un fenilo que está entre mono y trisustituido con un halógeno y/o con trifluorometilo.

En particular preferiblemente, E representa -C₂F₅, -C₃F₇, -C₄F₉ o representa un radical trifluorometilfenilo.

Más preferiblemente, E representa -C₂F₅.

Un subgrupo de compuestos preferidos está formado por aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula (I) donde

Hal representa flúor; y

R¹, R² y R⁴ representan independientemente hidrógeno, cloro o bromo; y

R³ representa hidrógeno, un radical metilo o acetilo; y

R⁵ representa hidrógeno o un radical C₁-C₃-alquilo; y

R⁶ representa hidrógeno o -CH₂-R¹, donde R¹ representa hidrógeno o un radical metilo o etilo; o

AS

R⁵ y R⁶, en combinación con el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que, además del átomo de nitrógeno de la cadena lateral, puede tener un heteroátomo adicional y/o puede contener un grupo carbonilo; y

R¹⁷, representa hidrógeno, un radical metilo o un radical acetilo; y

R^{17"} representa un radical metilo, etinilo o trifluorometilo; y

U representa un radical butileno, pentileno, hexileno o heptileno; y

V representa un grupo metileno; y

X representa un enlace o un grupo metileno; y

Y representa un enlace o un grupo C₅-C₇-alquileno; y

E representa -C₂F₅, -C₃F₇, -C₄F₉ o representa un radical trifluorometilfenilo;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

Un subgrupo de compuestos más preferidos está formado por aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula (I) donde

R¹ representa hidrógeno; y

R² representa hidrógeno o cloro; y

R⁴ representa hidrógeno, cloro o bromo; y

R³ representa hidrógeno; y

Hal representa flúor; y

R⁵ representa hidrógeno y R⁶ representa un grupo metilo; o

R⁵ y R⁶, en combinación con el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo de pirrolidina; y

$R^{17'}$ representa hidrógeno; y

$R^{17''}$ representa un radical metilo; y

U representa un radical n-butileno; y

V representa un grupo metileno; y

X representa un enlace; y

Y representa un grupo n-pentileno o n-hexileno; y

E representa $-C_2F_5$;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

De acuerdo con la presente invención, también se incluyen las sales de adición ácida y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los 17β -alquil- 17α -oxi-estratrienos. Las sales de adición ácida son las sales correspondientes con ácidos inorgánicos y orgánicos. En particular, las sales de adición ácida apropiadas son los clorhidratos, los bromhidratos, los acetatos, los citratos, los oxalatos, los tartratos y los metanosulfonatos. Si R^3 y $R^{17'}$ son hidrógeno, es decir, si hay un $3,17\alpha$ -diol presente, también pueden formarse los ésteres de estos compuestos de hidroxilo. Estos ésteres preferiblemente se forman con ácidos orgánicos, donde los ácidos apropiados son los mismos que se usan para la formulación de las sales de adición, es decir, en particular ácido acético, pero también los ácidos carboxílicos superiores, tales como, p.ej., el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido isobutírico, el ácido valérico, el ácido isovalérico o el ácido pivalico.

Los nuevos 17β -alquil- 17α -oxi-estratrienos tienen una pluralidad de centros de quiralidad. Por consiguiente, en cada caso,

AG

hay una pluralidad de formas estereoisoméricas de cada compuesto. Los compuestos de fórmula I pueden estar presentes como tautómeros, estereoisómeros o isómeros geométricos. Adicionalmente, la invención abarca todos los isómeros posibles, tales como los isómeros E y Z, los enantiómeros S y R, los diastereómeros, los racematos y las mezclas de éstos, incluyendo los compuestos tautoméricos. Aun cuando no se lo indique de manera expresa, todos estos compuestos isoméricos forman parte del contenido de la presente invención. Las mezclas de isómeros pueden separarse con métodos habituales, tales como, por ejemplo, la cristalización, la cromatografía o la formación de sales, para obtener los enantiómeros o los isómeros E/Z.

Los compuestos particularmente apropiados para el propósito de la invención son estratrienos que tienen la fórmula general I, es decir,

- 11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol,
- 11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol,
- 11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol,
- 4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol,
- 4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol,
- 4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -

diol,

- 4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol,
- 4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol,
- 4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol,
- 2,4-dicloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7-[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol.

Los 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos de acuerdo con la invención también difieren de los compuestos conocidos porque hay un átomo halógeno unido en la posición 11 β y un radical alquilo unido en la posición 17 β .

En contraste con los 3,17 α -dihidroxi-estratrienos que no están sustituidos en la posición 17 β , los 17 β -alquil-17 α -oxi-estratrienos de acuerdo con la invención prácticamente no forman metabolitos. Los metabolitos también pueden tener actividad biológica. Se descubrió que los derivados de estratrieno formados mediante la oxidación del grupo hidroxilo unido en la posición 17 α , que dan lugar a los derivados de 17-oxo, presentan una actividad biológica muy fuerte.

Al bloquear la posición 17 β con un radical alquilo, particularmente con un grupo C₁-C₄-alquilo, es posible impedir esta re-

acción, con lo que también se suprime esta variedad metabólica. Por consiguiente, cuando los estratrienos de acuerdo con la invención se usan como compuestos activos, presentan una eficacia y una actividad independientes de la especie. De esta manera, la ventaja de estos compuestos consiste en el hecho de que el compuesto activo alcanza su eficacia completa en una sola forma.

Debido a esto, hay ventajas para el desarrollo de fármacos, debido que no se forman metabolitos con actividad biológica y a que es más fácil asignar la eficacia sobre la base de determinados principios estructurales, con lo que se facilita la búsqueda de compuestos activos.

Más aun, los 17β -alquil- 17α -oxi-estratrienos de acuerdo con la invención inhiben prácticamente 100% de la acción del estradiol. Por lo tanto, se trata de antiestrógenos.

Para examinar la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención, se llevaron a cabo pruebas in vivo con ratas juveniles. Con este fin, se examinó el crecimiento del útero con una administración peroral (p.o.) del fármaco (evaluación de la acción antiestrogénica).

El principio de este método es investigar el efecto de la administración de compuestos que presentan acciones antiestrogénicas con la administración simultánea de estrógenos. En los roedores, la administración de los estrógenos resulta en el incremento del peso del útero (tanto en términos de la proliferación como en términos de la hidropexia). Este crecimiento puede inhibirse de una manera relacionada con la dosis mediante la administración simultánea de compuestos con acción antiestrogénica.

En estas pruebas, se examinaron ratas hembra juveniles que tenían un peso de 35-45 g al comenzar el experimento. Se evaluaron cinco o seis animales por dosis. Para la administración p.o., las sustancias se disolvieron en una parte de etanol (E), y el resto estuvo compuesto por nueve partes de aceite de maní (PO). Para la aclimatación, un día antes del comienzo del tratamiento, se obtuvieron ratas jóvenes recién nacidas, e inmediatamente se les proveyó alimento dentro la jaula. Durante tres días, los animales fueron tratados de manera combinada con 0,5 µg de benzoato de estradiol (EB) una vez al día. El EB siempre se administró por vía subcutánea (s.c.), mientras que la sustancia de prueba se administró por vía p.o. 24 horas después de la última administración, se pesaron y se sacrificaron los animales, para luego extraer los úteros. Se determinaron los pesos húmedos de los úteros preparados (menos los contenidos). Se llevaron a cabo los siguientes estudios control: para obtener un control negativo, se administraron 0,2 ml de una mezcla de E/PO por animal y por día; para obtener un control positivo, se administraron 0,5 µg de EB/0,1 ml por animal y por día.

En cada grupo, se determinó la media con la desviación estándar ($X \pm SD$) y la significación de las diferencias de los pesos relativos de los órganos (mg/100 g de peso corporal) con relación al grupo control (EB) en una prueba de Dunnett ($p < 0,05$). La inhibición (expresada como %) respecto del control tratado con EB se determinó usando un programa de cálculo. La eficacia relativa de las sustancias de prueba se calculó con un análisis de covarianza y una regresión.

51

Los resultados de la evaluación de compuestos seleccionados se detallan en la tabla 1. En la tabla 1 se presentan los resultados de las evaluaciones del crecimiento del útero en ratas, con la administración simultánea de 0,5 µg de EB/0,1 ml s.c. y la administración peroral de los compuestos con acción estrogénica en una cantidad en el rango de 0,03 mg/kg de peso corporal.

Tabla 1

Compuesto [Ej.]	Inhibición [%]
1	42-59
2	70
3	40

A partir de la tabla 1, puede observarse que la acción antiestrogénica fue de 50% cuando se administró una dosis de 0,03 mg/kg por vía oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención son tanto o más eficaces que los compuestos correspondientes que no están sustituidos en la posición 17β. En comparación con los compuestos que no están sustituidos en la posición 17β, los estratrienos de acuerdo con la invención también presentan una mejor compatibilidad, por lo que resultan preferibles. La mejor compatibilidad puede atribuírsele en particular a la limitación sustancial de la formación de metabolitos. Además, los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen por su biodisponibilidad extremadamente alta, por lo que es posible alcanzar concentraciones elevadas en el plasma del paciente en cuestión mediante la administración de los compuestos de acuerdo con la invención. Por lo tanto, en

combinación con la compatibilidad elevada ya mencionada, es posible llevar a cabo una terapia exitosa y segura, ya que, usando los compuestos de acuerdo con la invención, es posible establecer una concentración del compuesto activo en el suero que es suficientemente diferente de la concentración eficaz del compuesto en cuestión. La concentración eficaz es la concentración mínima del compuesto activo en el plasma necesaria para obtener el efecto deseado en la indicación respectiva.

Los 17β -alquil- 17α -oxi-estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la invención son particularmente apropiados para preparar fármacos. Por ende, la invención también se relaciona con preparaciones farmacéuticas que comprenden, además de al menos un 17β -alquil- 17α -oxi-5-estratrieno de la fórmula general I, al menos un vehículo farmacéuticamente compatible. Las preparaciones o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos habituales y auxiliares farmacéuticos e industriales habituales, apropiados para el tipo de administración deseada, con una dosis apropiada, de una manera conocida per se. Las preparaciones preferidas consisten en una forma de administración apropiada para una administración oral, enteral o parenteral, por ejemplo, i.p. (intraperitoneal), i.v. (intravenosa), i.m. (intramuscular) o percutánea. Estas formas de administración son, p.ej., tabletas, tabletas con películas, tabletas recubiertas, píldoras, cápsulas, polvos, cremas, ungüentos, lociones, líquidos, tales como jara-
bes, geles, líquidos inyectables, p.ej., para administraciones i.p., i.v., i.m., para inyecciones percutáneas, etc. También son

SV

apropiadas las formas de depósito, tales como las preparaciones implantables, así como los supositorios. En este caso, dependiendo del tipo, las preparaciones individuales han de liberar los estratrienos de acuerdo con la invención en el cuerpo, de manera gradual o de una sola vez, en un período de tiempo breve.

Para la administración oral, como preparaciones farmacéuticas es posible usar cápsulas, píldoras, tabletas, tabletas recubiertas y líquidos u otras formas conocidas para la administración oral. En este caso, los fármacos podrán formularse de manera que los compuestos activos sean liberados durante un período de tiempo breve, para luego pasar al cuerpo, o de modo que haya una acción depósito, con el objeto de obtener un suministro lento del compuesto en el cuerpo. Además del al menos un estratrieno, las unidades de dosificación pueden comprender uno o más vehículos farmacéuticamente compatibles, por ejemplo, sustancias para ajustar la reología de los fármacos, agentes tensioactivos, solubilizantes, microcápsulas, micropartículas, gránulos, diluyentes, aglutinantes, tales como el almidón, el azúcar, el sorbitol y la gelatina, además de rellenos, tales como el ácido silícico y el talco, deslizantes, colorantes, perfumes y otras sustancias.

Las tabletas correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando el compuesto activo con auxiliares conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes como la dextrosa, el azúcar, el sorbitol, el manitol, la polivinil pirrolidona, desintegrantes como el almidón de maíz o el ácido algínico, aglutinantes como el almidón o la gelatina, deslizantes como el carboxipolimetileno, la carboximetilcelulosa, el acetato de ftalato de celulosa o el acetato de

polivinilo. Las tabletas también pueden consistir en una pluralidad de capas.

De esta manera, pueden producirse tabletas recubiertas aplicando recubrimientos sobre núcleos que se producen de manera análoga a las tabletas no recubiertas, con agentes de uso frecuente en los recubrimientos para tabletas, por ejemplo, polivinilpirrolidona, goma laca, goma arábiga, talco, óxido de titanio o azúcar. En este caso, la cápsula de la tableta recubierta también puede consistir en una pluralidad de capas, donde pueden usarse los auxiliares mencionados con anterioridad para las tabletas.

Las cápsulas que contienen los compuestos activos pueden producirse, por ejemplo, mediante la mezcla del compuesto activo con un vehículo inerte, tal como la lactosa o el sorbitol, para luego realizar una encapsulación en cápsulas de gelatina.

Los estratrienos de acuerdo con la invención también pueden formularse en forma de una solución dirigida a la administración oral, y que además del estratrieno activo, contiene un aceite farmacéuticamente compatible y/o un agente tensioactivo lipofílico farmacéuticamente compatible y/o un agente tensioactivo hidrofílico farmacéuticamente compatible y/o un solvente miscible con agua farmacéuticamente compatible como componentes.

Para obtener una mejor biodisponibilidad de los compuestos activos de acuerdo con la invención, los compuestos también pueden formularse como clatratos de ciclodextrina. Con este fin, los compuestos se hacen reaccionar con α , β o γ -ciclodextrina o con derivados de ésta.

Si han de usarse cremas, ungüentos, lociones y líquidos para

53

aplicaciones externas, es necesario prepararlos de manera tal que los compuestos de acuerdo con la invención ingresen en el cuerpo en cantidades apropiadas. Estas formas de administración comprenden auxiliares, por ejemplo, sustancias para ajustar la reología de los fármacos, agentes tensioactivos, preservantes, solubilizantes, diluyentes, sustancias para incrementar la permeabilidad de los estratrienos de acuerdo con la invención a través de la piel, colorantes, perfumes y agentes para proteger la piel, tales como acondicionadores y humectantes. En combinación con los compuestos de acuerdo con la invención, el fármaco también puede comprender otros compuestos activos {Ullmanns Enzyklopadie der technischen Chemie [Enciclopedia de química industrial de Ullmann], Volumen 4 (1953), páginas 1-39; J. Pharm. Sci., 52, 918 ff. (1963); H. v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete [Auxiliares para la farmacia y los campos relacionados]; Pharm. Ind., 2, 72 ff. (1961); Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Diccionario de auxiliares para la farmacia, la cosmética y los campos relacionados], Cantor AG, Aulendorf/Württ., 1971}.

Las sustancias de acuerdo con la invención también pueden usarse en soluciones apropiadas, tales como, por ejemplo, la solución salina fisiológica, como una solución para infusión o inyección. Para la administración parenteral, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en un diluyente fisiológicamente compatible. En particular, los diluyentes apropiados son soluciones oleosas, tales como, p.ej., soluciones en aceite de sésamo, en aceite de castor y en aceite de semilla de algodón.

Para incrementar la solubilidad, es posible agregar solubilizantes, tales como, p.ej., benzoato de bencilo o alcohol bencílico.

Para formular una preparación inyectable podrá usarse cualquier vehículo líquido donde los compuestos de acuerdo con la invención puedan disolverse o emulsionarse. Estos líquidos frecuentemente también comprenden sustancias para regular la viscosidad, agentes tensioactivos, preservantes, solubilizantes, diluyentes y otros aditivos para tornar la solución isotónica. En combinación con los estratrienos, también es posible administrar otros compuestos activos.

Los estratrienos de acuerdo con la invención también pueden aplicarse en forma de una inyección de depósito o de una preparación implantable, por ejemplo, por vía subcutánea. Estas preparaciones pueden formularse de manera tal que sea posible liberar el compuesto activo de manera demorada. Con este objeto pueden usarse técnicas conocidas, por ejemplo, depósitos que se disuelven en una membrana o que operan con una membrana. Como materiales inertes, los implantes pueden contener, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas, por ejemplo, goma de silicona. Para la administración percutánea, los estratrienos también pueden incorporarse, por ejemplo, en un parche.

También es posible incorporar las sustancias de acuerdo con la invención en un sistema transdérmico, para una administración transdérmica.

Para obtener un flujo transdérmico mejorado que resulte en niveles eficaces para el uso terapéutico en la sangre, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden incorporarse

SA

en sistemas transdérmicos como los que se describen de manera análoga para otros antiestrógenos en WO 01/76608. Estos sistemas transdérmicos se distinguen por una proporción específica de 2 penetrantes, particularmente el ácido láurico y el propilenglicol.

La dosis de las sustancias de la fórmula general I de acuerdo con la invención es determinada por el médico a cargo y depende, entre otros factores, de la sustancia que se desea administrar, del método de administración, del trastorno que se desea tratar y de la severidad del trastorno. La cantidad de los compuestos que ha de administrarse varía dentro de un rango amplio y puede abarcar cualquier cantidad eficaz. Dependiendo de la afección que se desee tratar y del tipo de administración, la cantidad administrada del compuesto puede ser de 0,02-20 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,1-1 mg/kg de peso corporal, por día. En los seres humanos, esto corresponde a una dosis diaria de 1-1000 mg. La dosis diaria preferida en los seres humanos es de 5-50 mg. Esto se aplica en particular a la terapia de tumores. La dosis puede administrarse como una sola dosis, la cual ha de administrarse de una vez o dividida en dos o más dosis diarias.

Los compuestos de la fórmula general I son compuestos con una actividad antiestrogénica muy fuerte.

Los compuestos son apropiados para la terapia de los trastornos dependientes del estrógeno, p.ej., el cáncer de mama (terapia de segunda línea del cáncer de mama resistente al tamoxifeno; para el tratamiento con coadyuvantes del cáncer de mama, en lugar del tamoxifeno), el carcinoma endometrial, el carcinoma

ovárico, la hiperplasia prostática, la infertilidad anovulatoria y el melanoma.

Los compuestos de la fórmula general I pueden usarse en combinación con antigestágenos (antagonistas competitivos de la progesterona) para el tratamiento de los tumores dependientes de hormonas (EP 310 542 A).

Los compuestos de la fórmula general I también pueden combinarse con otros compuestos activos con acciones antiproliferativas. Se prefieren las combinaciones con inhibidores de la aromataza, tales como el anastrozol, el letrozol o el exemestano.

Otras indicaciones para las que pueden usarse los compuestos de la fórmula general I son la pérdida del cabello en el hombre, la alopecia difusa, la alopecia causada por la quimioterapia y también el hirsutismo (Hye-Sun Oh y Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996) 12525-12530). Más aun, los compuestos de la fórmula general I pueden usarse para preparar medicamentos para tratar trastornos ginecológicos, tales como, por ejemplo, la endometriosis.

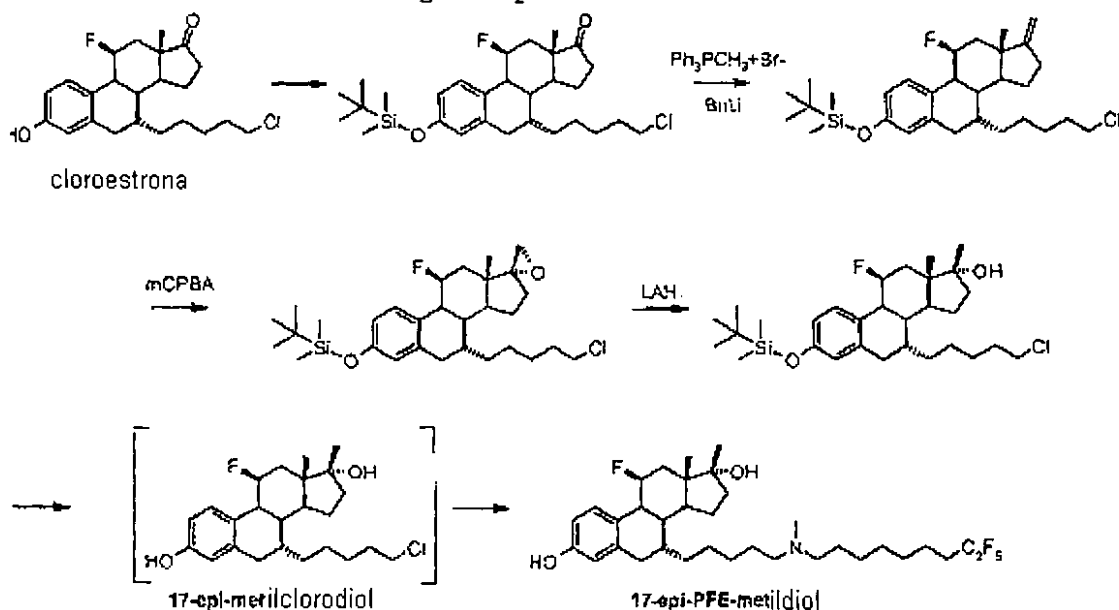
Para los trastornos ginecológicos, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con gestágenos y/o estrógenos. Los compuestos de la fórmula general I pueden usarse, por ejemplo, como componentes de los productos que se describen, entre otros, en EP 346 014 131, donde estos productos comprenden un estrógeno y un antiestrógeno puro, y han de ser usados de manera simultánea, consecutiva o separada en la terapia selectiva con estrógenos en mujeres peri o posmenopáusicas.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula general I pue-

5

den usarse para preparar composiciones farmacéuticas para el control de la fertilidad masculina y femenina (control de la fertilidad masculina: DE 195 10 862.0 A).

Los estratrienos de acuerdo con la invención pueden prepararse de manera análoga a procesos conocidos.



Esquema 1

En el esquema 1 se presenta un esquema de reacción que permite preparar los compuestos de acuerdo con la invención.

En principio, todos los compuestos detallados pueden prepararse a partir del compuesto de 17-oxo. La preparación de los compuestos de 17-oxo se describe, por ejemplo, en WO 99/33855 [CAS: 204138-84-1 (Cl-on, 2b), CAS: 204138-92-1 (Br-on, 1g), CAS: 204138-93-2 (Br-ol)]. Además de los compuestos que se describen expresamente en la presente, es posible preparar otros derivados con el mismo patrón de sustitución de manera análoga. Del mismo modo, también es posible preparar los estratrienos de acuerdo con la invención a partir de compuestos de 17 α -hidroxilo o de 17 α -

alcoxilo ("17 α -OH"). La preparación de estos derivados también se describe, por ejemplo, en WO 99/33855. En la presente también se describe la preparación de compuestos de 17 α -hidroxilo o de 17 α -alcoxilo y de compuestos de 17-oxo que tienen un grupo amina en la cadena lateral en la posición 7 α . Si no se describe la preparación de los materiales de partida, éstos son conocidos o se hallan disponibles comercialmente, o bien los compuestos se sintetizan de manera análoga a los procesos descriptos. La preparación de algunos precursores, intermediarios y productos se describirá a modo del ejemplo más adelante.

Para preparar las sustancias de acuerdo con la invención, pueden usarse, por ejemplo, los procesos que se describen a continuación (véanse también EP 0138 504 B1, WO 97/45441 A1, WO 98/07740 A1, WO 99/33855 A1).

La cadena lateral en la posición 7 α puede construirse, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento que se provee en WO 98/07740 A1.

En los pasos de procesamiento que se describirán más adelante, los radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Hal, R^{17'}, R^{17''}, U, V, X, Y, E tienen los significados que se indicaron con anterioridad.

PG representa un grupo protector, por ejemplo, éteres, ésteres o carbonatos. Son particularmente apropiados los éteres de alquilo o de sililo, y en particular se prefiere el butildimetilsililo y el tetrahidropiraniilo.

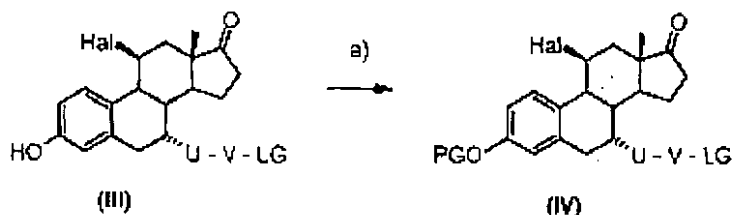
LG representa un grupo saliente, por ejemplo, un grupo sulfonato o un halógeno. Son particularmente apropiados los grupos tosilato o mesilato, y también el cloro, el bromo o el yodo. Se

56

prefiere el cloro o un grupo mesilato.

R^{20} representa hidrógeno o un radical C_1-C_3 -alquilo, C_2-C_3 -alquenoilo o C_2-C_3 -alquiniilo opcionalmente mono o polifluorado.

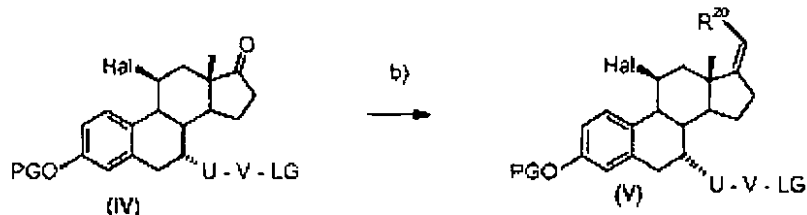
En el paso de procesamiento opcional a), el grupo 3-hidroxilo de una 3-hidroxioestr-17-ona 11-halo-7-cadena-sustituida de la fórmula general III (WO 99/33855) se convierte, por medio de una reacción con un agente sililante o con dihidropirano, p.ej., en un compuesto protegido con un éter o un éster de tetrahidropiraniilo de la fórmula general IV. La reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base, por ejemplo, imidazol, o de un ácido, por ejemplo, ácido piridinio para-toluenosulfónico, a temperatura ambiente (0-100°C), durante un período de 3 horas (entre 1 y 24 horas).



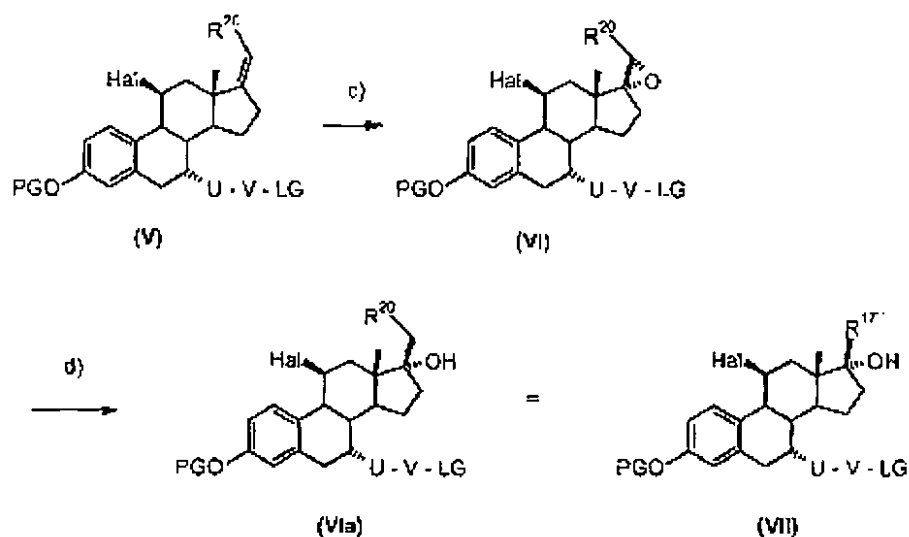
Como alternativa, el paso de procesamiento a) se lleva a cabo de acuerdo con D.W. Hansen y D. Pilipauskas, J. Org. Chem. (1985) 945, o con K. F. Bernady et al., J. Org. Chem. (1979) 1438.

En una reacción de Wittig, el derivado 7α -sustituido de estrona de la fórmula general (IV), libre o protegido, puede convertirse usando, por ejemplo, un haluro de metiltrifenilfosfonio en un solvente aprótico, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetil sulfóxido o tolueno, en presencia de una base, por ejemplo, butil-litio, a temperatura ambiente (20-100°C), durante un período de 8 horas (entre 1 y 24 horas), en el esteroide de 17-

exometileno de la fórmula general (V) (paso de procesamiento b)).



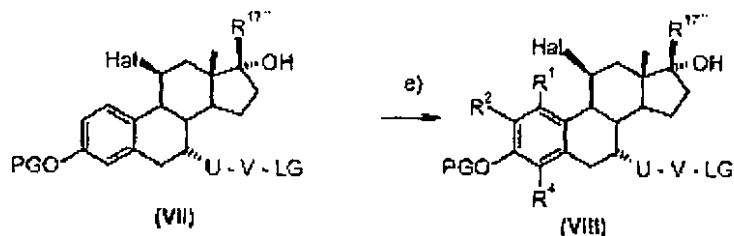
En el paso c), la olefina exocíclica de la fórmula general (V) puede convertirse en el 17-espiro epóxido de la fórmula general (VI) usando, por ejemplo, ácido meta-cloroperbenzoico en un solvente aprótico, por ejemplo, diclorometano, a temperatura ambiente (0-100°C), durante un período de 4 horas (1-18 horas). El producto en bruto (VI) de esta reacción no es estable al almacenarlo y puede ser convertido de inmediato en el paso d), sin purificarlo, usando, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio en un solvente aprótico, por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno, a 10°C (0-80°C), durante un período de 2 horas (1-24 horas), en el 17β-alkil-estra-3,17α-diol de la fórmula general (VII), donde el grupo -CH₂-R²⁰ en la posición 17 representa el radical R^{17''}.



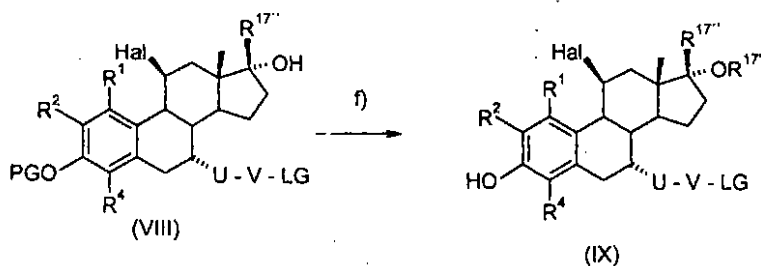
En el paso e), el 17β-alkil-estra-3,17α-diol de la fórmula general (VII), protegido o libre, opcionalmente puede convertirse

54

en el estradiol halogenado de la fórmula general (VIII), por ejemplo, agregando un agente halogenante, por ejemplo, 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-ona, en un solvente aprótico polar, por ejemplo, dimetilformamida, a temperatura ambiente (0-100°C), durante un período de 22 horas (4-48 horas).



En el paso f), antes de eliminar los grupos protectores en la posición 3 con un ácido orgánico, por ejemplo, ácido oxálico, o con un fluoruro, por ejemplo, fluoruro de tetrabutylamonio, el estradiol halogenado de la fórmula general (VIII), protegido o libre, en un solvente polar, por ejemplo, agua o etanol, a temperatura ambiente (0-100°C), durante un período de 12 horas (4-48 horas), puede convertirse opcionalmente en el derivado de derivado de estradiol de la fórmula general (IX), por ejemplo, agregando un agente acilante o eterificante, por ejemplo, un anhídrido de acilo o un haluro de acilo, en un solvente aprótico polar, por ejemplo, piridina o dimetilformamida, a temperatura ambiente (0-100°C), durante un período de 12 horas (4-48 horas).

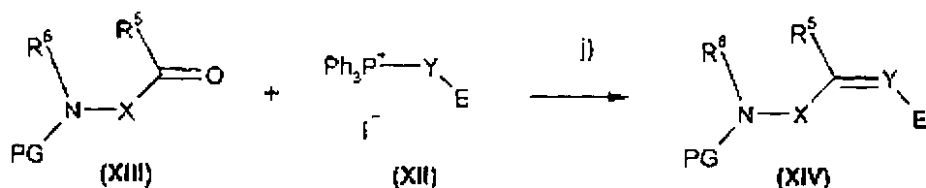


En el paso g), el derivado de estradiol de la fórmula general (IX) puede convertirse en la amina de la fórmula general (I),

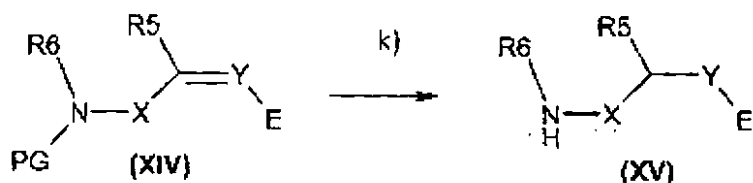


8

En el paso i), la sal de Wittig de la fórmula general (XII) puede obtenerse agregando el ioduro de la fórmula general (XI) a una suspensión de trifenilfosfina en un solvente aprótico polar, por ejemplo, acetonitrilo, y agitando en el punto de ebullición (40-100°C) durante un período de 8 horas (2-24 horas).



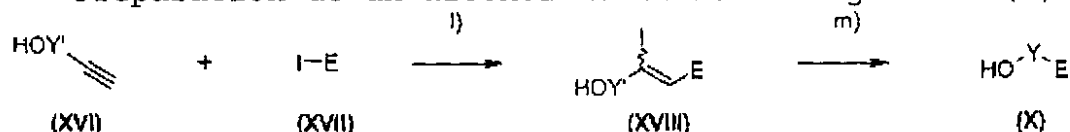
En el paso j), un aldehído o una cetona de la fórmula general (XIII) pueden convertirse a -40°C (-78-30°C) en una olefina opcionalmente protegida de la fórmula general (XIV), por medio de la adición por goteo a la solución de reacción de una sal de Wittig de la fórmula general (XII) y una base, por ejemplo, hexametildisilazano de sodio, en un solvente aprótico, por ejemplo, tetrahidrofurano, a lo que sigue un calentamiento a temperatura ambiente (0-80°C) y una agitación a esta temperatura durante una hora adicional (0,5-10 horas).



En el paso k), una olefina opcionalmente protegida de la fórmula general (XIV) puede hidrogenarse en un solvente polar, por ejemplo, etanol acuoso, con hidrógeno a presión atmosférica (1-20 bar), en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, óxido de platino, a temperatura ambiente (0-80°C), durante un período de 1 hora (0,5-8 horas), y de ser apropiado,

puede desprotegerse para obtener la amina de la fórmula general (XV), p.ej., usando un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Preparación de un alcohol de la fórmula general (X).



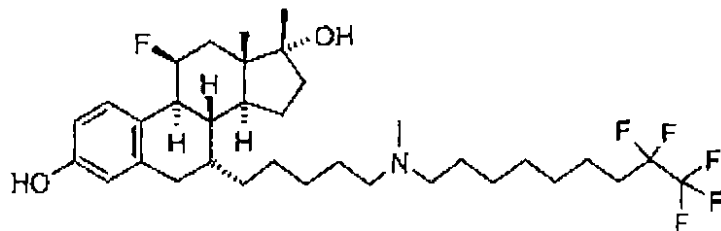
Un alquino de la fórmula general (XVI) (donde $-\text{Y}'(\text{CH}_2)_2-$ representa $-\text{Y}-$) puede convertirse, por ejemplo, en el paso I), en un solvente aprótico polar, por ejemplo, acetonitrilo, en presencia de bicarbonato de sodio y ditionato de sodio a -10°C (-30 a 30°C), con un ioduro de la fórmula general (XVII), en el ioduro de vinilo de la fórmula general (XVIII).

En el paso m), el ioduro de vinilo de la fórmula general (XVIII) puede hidrogenarse con hidrógeno a presión atmosférica (1-20 bar), en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, paladio sobre carbón activado, a temperatura ambiente (0 a 80°C) y durante un período de 1 hora (0,5-8 horas), para obtener el alcohol de la fórmula general (X).

A. Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención

Ejemplo 1

[5-(11 β -fluoro-3,17 α -dihidroxi-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-7 α -il)pentil](metil)(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amina



1.1 Preparación de los intermediarios

1.1.1 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -

51

fluoroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona

A temperatura ambiente, se agregaron 3,81 g de imidazol a una solución de 15,7 g de 7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-3-hidroxi-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona [WO 99/33855, CAS: 204138-84-1] en 160 ml de diclorometano, se enfrió la mezcla a 10°C, se agregaron 8,44 g de cloruro de ter-butildimetilsililo, de a poco por vez, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Para el procesamiento, se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) y 80 ml de agua con enfriamiento con hielo, se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se la concentró a presión reducida. De esta manera, se obtuvieron 21 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en bruto.

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,16 (d, 1H), 6,67 (d(ancho), 1H), 6,58 (s(ancho), 1H), 5,58 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,91 (s, 3H), 0,19 (s, 6H).

1.1.2 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno

A temperatura ambiente, se agregaron 36 ml de una solución de butil-lítio (2,5 M en hexano) durante un período de 10 minutos a una solución de 28,58 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 500 ml de tetrahidrofurano, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se la calentó a 70°C, se agregó una solución de 10,14 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoroestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 280 ml de tetrahidrofurano, por goteo durante un período de 80 minutos, y

se agitó la mezcla con un baño a una temperatura de 95°C durante 2 horas. Para el procesamiento, se agregaron 160 ml de agua por goteo con enfriamiento con hielo, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.

De esta manera, se obtuvieron 27 g de un primer producto en bruto. Éste se agitó cuatro veces con 100 ml de hexano a 40°C, se decantó y se secó a presión reducida. De esta manera, se obtuvieron 11,6 g de un producto en bruto purificado, el 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno.

H-RMN: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7,18 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,57 (s(ancho), 1H), 5,57 (d(ancho), 1H), 4,67 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

1.1.3 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-(17 β)-espiro-[estra-1,3,5(10)-trieno-17,2'-oxirano]

A temperatura ambiente, se agregaron 3,05 g de ácido m-cloroperbenzoico, de a poco por vez, a una solución de 5,32 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno en 55 ml de diclorometano, y se agitó la mezcla durante 4 horas. Para el procesamiento, se agregaron 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 50 ml de éter metil ter-butílico, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con éter metil ter-butílico, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró a pre-

88

sión reducida. De esta manera, se obtuvieron 5,6 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-(17 β)-espiro-[estra-1,3,5(10)-trieno-17,2'-oxirano] en bruto.

H-RMN: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7,16 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,57 (s(ancho), 1H), 5,57 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,22 (s, 1H), 1,02 (s(ancho), 3H), 0,98 (s, 12H), 0,19 (s, 6H).

1.1.4 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol

A 10°C, se agregó una segunda solución de 5,27 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-(17 β)-espiro-[estra-1,3,5(10)-trieno-17,2'-oxirano] en 20 ml de tetrahidrofurano por goteo a una solución 2 M de hidruro de litio y aluminio (5,03 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Para el procesamiento, se agregaron 8 ml de acetona y 70 ml de una solución de ácido cítrico, se diluyó la mezcla con 80 ml de acetato de etilo, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se realizó una cromatografía en gel de sílice, usando hexano/acetato de etilo. De esta manera, se obtuvieron 2,75 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol puro.

H-RMN: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7,17 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,57 (s(ancho), 1H), 5,52 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,91 (d, 3H), 0,19 (s, 6H).

1.1.5 Metil-(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amina

A -20°C , se condensaron 4,0 g de metilamina en una solución de 2,9 g de tosilato de 8,8,9,9,9-pentafluorononilo [WO 99/33855, página 20, CAS: 228570-38-5] en 10 ml de tetrahidrofurano absoluto y se agitó la mezcla en un recipiente a presión a temperatura ambiente durante la noche. El recipiente a presión se ventiló a -20°C y se dejó entibiar a temperatura ambiente para permitir la evaporación del exceso de metilamina. La solución de reacción se tomó en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. De esta manera, se obtuvieron 1,58 g de metil-(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amina como un producto en bruto.

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 2,60 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,94-2,14 (m, 2H), 1,57-1,68 (d; 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,34-1,46 (m, 6H).

1.2 Preparación del producto final

Se agregaron 0,22 g de carbonato de sodio, 0,63 g de yoduro de sodio y 0,78 g de (8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)metilamina a una solución de 1,1 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol en 6,29 ml de dimetilformamida y se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas. Para el procesamiento, se diluyó la mezcla con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y una solución de bicarbonato de sodio, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Este producto en bruto se disolvió en 9,44 ml de etanol, se agregaron 0,73 g de fluoruro de potasio y 0,2 ml de agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Luego se concentró la mezcla a presión reducida y se realizó una cromatografía en gel de sílice, usando

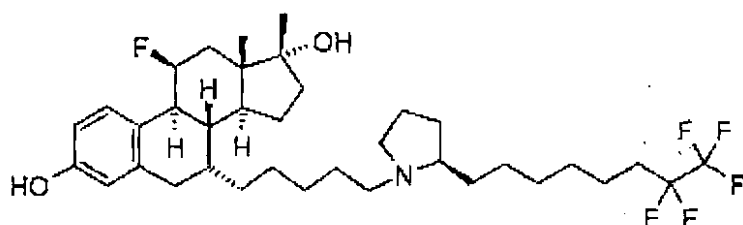
61

hexano/acetato de etilo. De esta manera, se obtuvieron 577 mg de [5-(11 β -fluoro-3,17 α -dihidroxi-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-7 α -il)pentil] (metil) (8,8,9,9,9-pentafluorononil) amina pura.

H-RMN: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7,18 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,52 (s(ancho), 1H), 5,60 (d, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,88 (d, 3H).

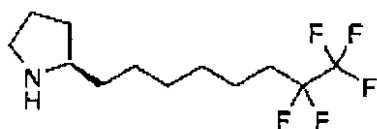
Ejemplo 2

11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol

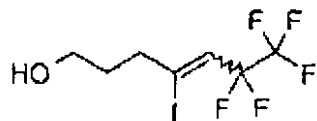


2.1 Preparación de los intermediarios

2.1.1 (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidina



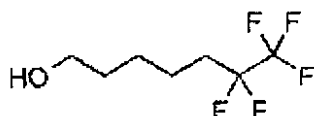
a) 6,6,7,7,7-pentafluoro-4-iodohept-4-en-1-ol



A -12°C, se agregaron 507 g de pentafluoriodoetano a una solución de 150 g de 4-pentin-1-ol en 1,5 l de acetonitrilo y 1,14 l de agua. Luego se agregó una mezcla de 150 g de bicarbonato de sodio y 294 g de ditionita de sodio (85% pura) y se agitó la mezcla a una temperatura de entre -10 y 0°C durante 1 hora. La reacción se verificó por TLC, y luego se vertió la mezcla de re-

acción en agua y se la extrajo con acetato de etilo, para luego lavar el extracto con una solución saturada de cloruro de sodio y realizar un secado sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, se concentró cuidadosamente el extracto en un evaporador rotativo a 100 mbar. De esta manera, se obtuvo el 6,6,7,7,7-pentafluoro-4-iodohept-4-en-1-ol como un producto en bruto (650 g).

b) 6,6,7,7,7-pentafluoroheptan-1-ol CAS [344452-11-5]

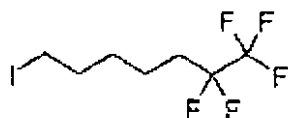


A temperatura ambiente, se agregaron 118 g de paladio-1-carbono a una solución de 650 g de 6,6,7,7,7-pentafluoro-4-iodohept-4-en-1-ol en bruto en 3 l de acetato de etilo y 500 ml de trietilamina, luego se hidrogenó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y se verificó el progreso de la reacción por ^1H -RMN. Después de filtrar y lavar el catalizador con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua, ácido clorhídrico al 1% y una solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio y concentrar cuidadosamente el solvente a 50 mbar, se destiló el residuo al vacío bajo una bomba de aceite (0,5 mbar), a 65°C , para obtener el 6,6,7,7,7-pentafluoroheptan-1-ol (235 g).

H-RMN: 400 MHz, CDCl_3 , $\delta = 3,66$ (t, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 7H).

c) 1,1,1,2,2-pentafluoro-7-iodoheptano

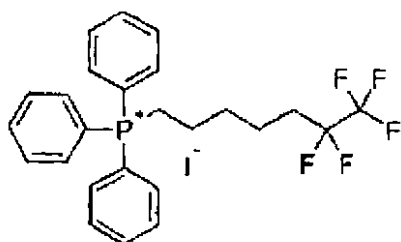
62



A temperatura ambiente, se agregaron 61,56 g de iodo con enfriamiento a una solución de 64,25 g de trifenilfosfina en 500 ml de diclorometano y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Durante un período de 1 hora, se agregó una solución de 50 g de 6,6,7,7,7-pentafluoroheptan-1-ol en 60 ml de diclorometano por goteo y se agitó la mezcla durante una hora adicional. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano, se lavó la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se realizó una separación por filtración y se concentró en un evaporador rotativo. Se digirió el residuo con 300 ml de hexano y se destiló la fase de hexano a 10 mbar, con lo que se obtuvo el 1,1,1,2,2-pentafluoro-7-iodoheptano (62,4 g).

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3,20 (t, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,43-1,69 (m, 4H).

d) ioduro de (6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)trifenilfosfonio

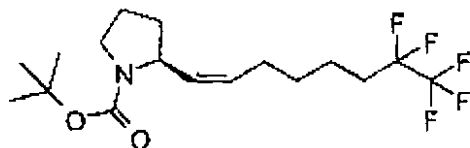


Se agregaron 313 g de 1,1,1,2,2-pentafluoro-7-iodoheptano a una suspensión de 260 g de trifenilfosfina en 1,26 l de acetonitrilo y se calentó la mezcla a reflujo durante 18 horas. Se concentró el solvente y se cristalizó nuevamente el producto dos veces a partir de éter ter-butil metílico. De esta manera, se obtu-

vo el ioduro de (6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)trifenilfosfonio (567 g) como un polvo blanco.

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , $\delta = 7,66-7,91$ (m, 15H), 3,76 (m, 2H), 1,50-2,10 (m, 8H).

e) (S)-2-[(Z)-7,7,8,8,8-pentafluorooct-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo



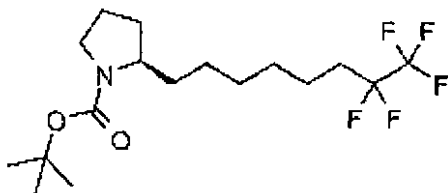
A -40°C , se agregaron 738 ml de hexametildisilazano de sodio (1 M en tetrahydrofurano) durante un período de 10 minutos a una solución de 468,38 g de ioduro de (6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)trifenilfosfonio en 3,8 l de tetrahydrofurano y se dejó la mezcla a esta temperatura durante 2 horas. Durante un período de 15 minutos, se agregó una solución de 147 g de (2S)-2-formil-1-pirrolidinacarboxilato de ter-butilo en 850 ml, se agitó la mezcla a -40°C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora adicional. Después de agregar 2,5 l de hexano, se concentró la mezcla hasta 1/3 de su volumen original, se agregó éter ter-butil metílico y se dejó reposar el precipitado resultante. Luego se filtró la mezcla, se lavó la torta de filtrado con éter butil metílico y se concentró el filtrado hasta secarlo. Con una cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se obtuvo el (S)-2-[(Z)-7,7,8,8,8-pentafluorooct-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (155,7 g).

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , $\delta = 5,33$ (m, 2H), 4,47 (s ancho, 1H), 3,37

63

(m, 2H), 1,41 (s, 9H).

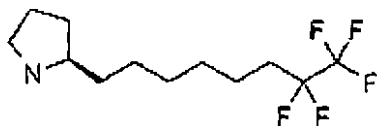
f) (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo



A temperatura ambiente, se agregaron 6,19 g de óxido de platino a una solución de 61,9 g de (S)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooct-1-enil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en 1,4 l de metanol y 300 ml de agua, para luego hidrogenar la mezcla a presión atmosférica hasta completar la captación de hidrógeno. Después de filtrar a través de una capa de Celite, se concentró el filtrado, se lo tomó en acetato de etilo, se separó la fase acuosa, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se la concentró. Se filtró la solución a través de un filtro de PTFE y se realizó una evaporación hasta la sequedad. El (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo resultante (59,6 g) se usó directamente, como un producto en bruto, para el siguiente paso.

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , $\delta = 3,71$ (s ancho, 1H), 3,21-3,43 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

g) (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidina



A temperatura ambiente, se agregaron 35 ml de ácido clorhídrico (con una concentración de 37%) a una solución de 35 g de (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidin-1-carboxilato de

ter-butilo en 636 ml de 1,4-dioxano, para luego calentar la mezcla a 50°C durante 1 hora. Después, se concentró la mezcla, se agregó cloruro de metileno, se lavó la mezcla 2 veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó el producto por destilación al vacío (punto de ebullición 110-125°C, 1 torr). De esta manera, se obtuvo la (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidina (21,21 g).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 3,00 (ddd, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,81 (ddd, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,52-1,80 (m, 6H), 1,28-1,51 (m, 8H), 1,21 (m, 1H).

2.2 Preparación del producto final

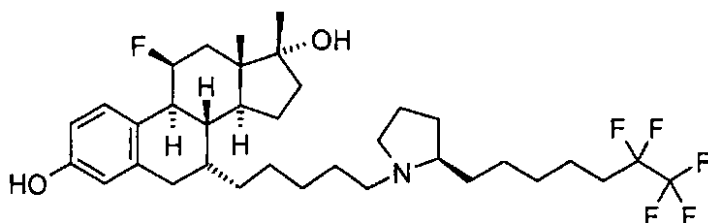
De manera análoga al paso 1.2 del ejemplo 1, mediante el uso de 1,1 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol y 860 mg de (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidina como amina, y después de realizar una cromatografía instantánea, se obtuvo el 11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (772 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,19 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,55 (s(ancho), 1H), 5,60 (d, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,88 (d, 3H).

Ejemplo 3

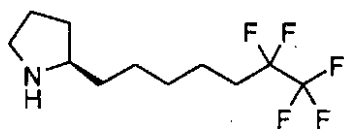
11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol

69

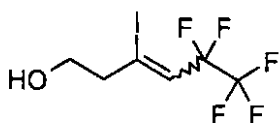


3.1 Preparación de los intermediarios

3.1.1 (R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)pirrolidina

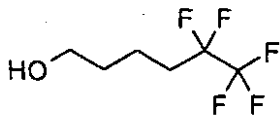


a) 5,5,6,6,6-pentafluoro-3-iodohex-3-en-1-ol



De manera análoga al método que se describe en el ejemplo 2.1.1 a), con 280 g de 3-butin-1-ol y 1136 g de yoduro de pentafluoroetilo se obtuvo el 5,5,6,6,6-pentafluoro-3-iodohex-3-en-1-ol (1205 g) como un producto en bruto, que se usó directamente para el siguiente paso.

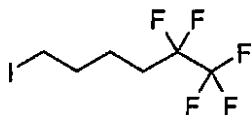
b) 5,5,6,6,6-pentafluorohexan-1-ol (ZK 6074973, CAS [58556-45-9])



De manera análoga al método que se describe en el ejemplo 2.1.1 b), con 319,5 g de 5,5,6,6,6-pentafluoro-3-iodohex-3-en-1-ol se obtuvo el 5,5,6,6,6-pentafluorohexan-1-ol (223 g).

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3,69 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,54-1,77 (m, 5H).

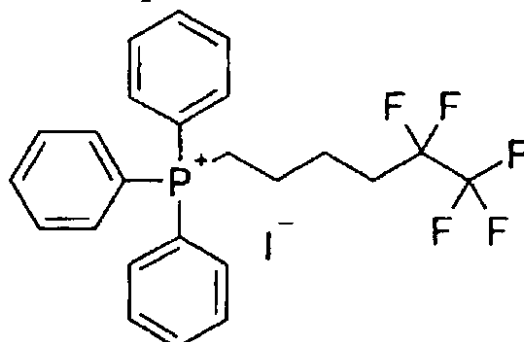
c) 1,1,1,2,2-pentafluoro-6-iodohexano



De manera análoga al método que se describe en el ejemplo 2.1.1 c), con 223 g de 5,5,6,6,6-pentafluoro-hexan-1-ol se obtuvo el 1,1,1,2,2-pentafluoro-6-iodohexano (223 g).

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , $\delta = 3,20$ (t, 2H), 1,85-2,15 (m, 4H), 1,66-1,79 (m, 2H).

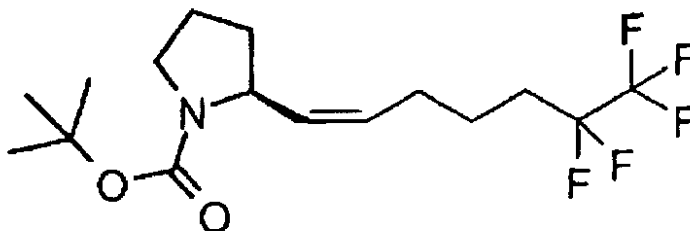
d) ioduro de (5,5,6,6,6-pentafluorohexil)trifenilfosfonio



De manera análoga al método que se describe en el ejemplo 2.1.1 d), con 334 g de 1,1,1,2,2-pentafluoro-6-iodohexano se obtuvo el ioduro de (5,5,6,6,6-pentafluorohexil)trifenilfosfonio (671 g).

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , $\delta = 7,65-7,92$ (m, 15H), 3,88 (m, 2H), 1,73-2,22 (m, 6H).

e) (S)-2-[(Z)-6,6,7,7,7-pentafluorohept-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo

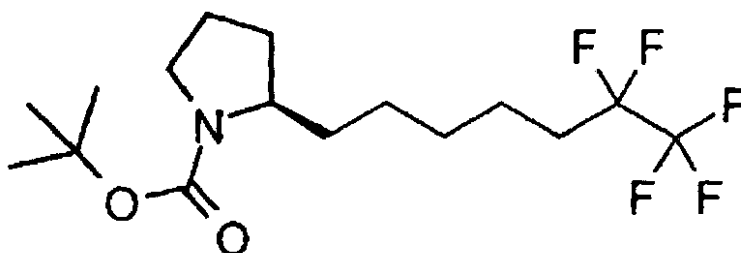


65

De manera análoga al método que se describe en el ejemplo 2.1.1 e), con 318 g de ioduro de (5,5,6,6,6-pentafluorohexil)tri-fenilfosfonio (671 g) se obtuvo el (S)-2-[(Z)-6,6,7,7,7-penta-fluorohept-1-enil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (132,7 g).

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 5,29-5,49 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

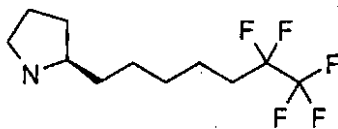
f) (R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo



De manera análoga al método que se describe en el ejemplo 2.1.1 f), con 132 g de (S)-2-((Z)-6,6,7,7,7-pentafluorohept-1-enil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo se obtuvo el (R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (135 g).

H-RMN: 300 MHz, CDCl_3 , δ = 3,72 (s ancho, 1H), 3,23-3,39 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

g) (R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)pirrolidina



De manera análoga al método que se describe en el ejemplo 2.1.1 g), con 20,5 g de (R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo se obtu-

vo la (R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)pirrolidina (13 g).

H-RMN: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 4,09 (s ancho, 1H), 3,00 (m, 2H), 1,61-1,94 (m, 5H), 1,21-1,59 (m, 9H).

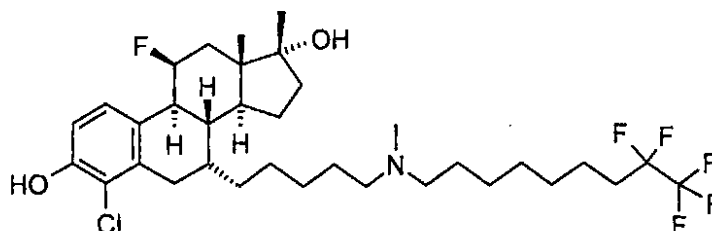
3.2 Preparación del producto final

De manera análoga al paso 1.2 del ejemplo 1, mediante el uso de 1,1 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol y 820 mg de (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluoroheptil)pirrolidina como amina, y después de realizar una cromatografía instantánea, se obtuvo el 11 β -fluoro-17{3-metil-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (760 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl_3 , δ = 7,18 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,53 (s(ancho), 1H), 5,60 (d, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,88 (d; 3H).

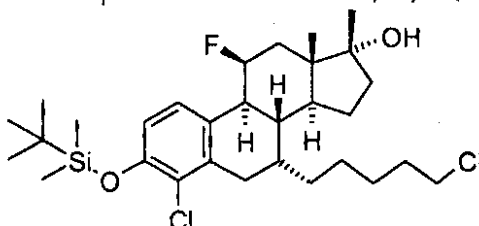
Ejemplo 4

4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



4.1 Preparación de los intermediarios

4.1.1 3-(ter-butildimetilsililoxi)-4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol



66

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 505 mg de 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-ona a una solución de 732 mg de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol en 9 ml de dimetilformamida y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. Luego se agregaron 126 mg de 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-ona, a lo que siguió una última porción adicional de 126 mg después de 7 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 56 horas adicionales y luego se concentró, y el producto en bruto se sometió a cromatografías en gel de sílice repetidas (hexano/acetato de etilo). De esta manera, se obtuvieron 444 mg de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol.

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,12 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,06 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,87 (d, 3H), 0,23 (s, 3H), 0,22 (s, 3H).

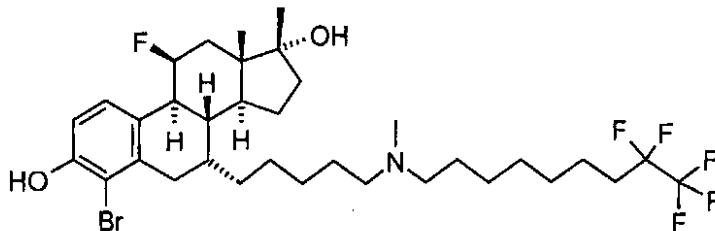
4.2 Preparación del producto final

De manera análoga al paso 1.2 del ejemplo 1, mediante el uso de 428 mg de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol y 284 mg de (8,8,9,9,9-pentafluorononil)metilamina como amina, y después de realizar una cromatografía instantánea, se obtuvo el 4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (176 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,20 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,87 (d, 3H).

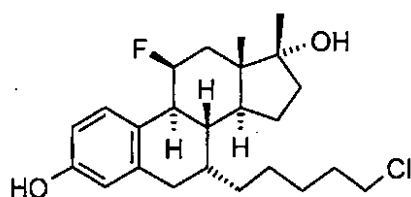
Ejemplo 5

4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



5.1 Preparación de los intermediarios

5.1.1 7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



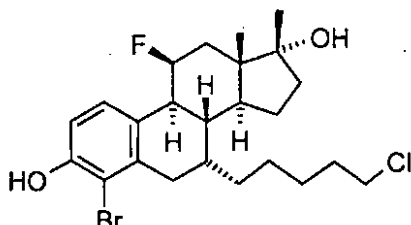
Se agregaron 2,13 g de fluoruro de potasio y 0,55 ml de agua de manera sucesiva a una solución de 3,2 g de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol en 27 ml de etanol y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró el solvente, luego se tomó el residuo en acetato de etilo y se lavó 2 veces con agua y una solución de cloruro de sodio. Se filtró la fase orgánica y se eliminó el solvente en un evaporador rotativo, para luego realizar una cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y obtener el 7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (2,74 g).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,20 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,57 (s

CA

(ancho), 1H), 5,60 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,51 (t, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,54 (dd, 1H), 0,88 (d, 3H).

5.1.2 4-bromo-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



A 0°C, se agregó una solución de 1,17 g de N-bromosuccinimida en 167 ml de cloroformo a una solución de 2,5 g de 7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol en 278 ml de cloroformo, y luego se agitó la mezcla a esta temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se dejó entibiar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales. Se concentró la mezcla de reacción y luego se tomó el residuo en acetato de etilo, se lavó 2 veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se realizó una filtración y se concentró nuevamente hasta la sequedad. Con una cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 4-bromo-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (1,86 g).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,25 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,52 (t, 2H), 2,95 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,87 (d, 3H).

5.2 Preparación del producto final

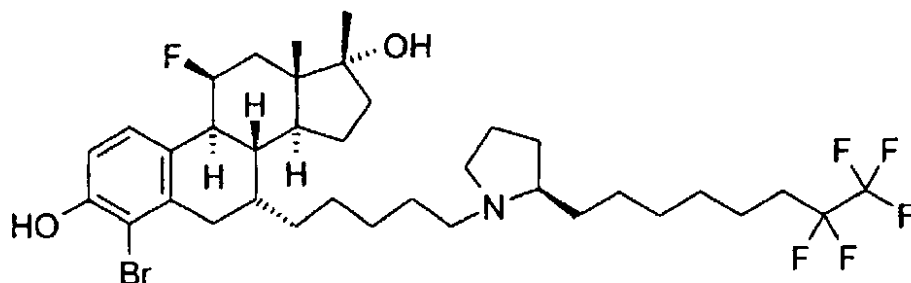
A temperatura ambiente, se agregaron 77,1 mg de carbonato de sodio, 218,1 mg de yoduro de sodio y 270 mg de (8,8,9,9,9-

pentafluorononil)metilamina a una solución de 355 mg de 4-bromo-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol en 2,18 ml de dimetilformamida. Después, se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas. Una vez eliminado el solvente, se tomó el residuo en acetato de etilo, se lavó la solución con agua y una solución semisaturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se realizó una filtración y se eliminó el solvente en un evaporador rotativo. Con una cromatografía instantánea en gel de sílice (fase de amina; hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol, que se cristalizó nuevamente a partir de éter dietílico (228 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,24 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,87 (d, 3H).

Ejemplo 6

4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



De manera análoga al paso 5.2 del ejemplo 5, mediante el uso de 223 mg de 4-bromo-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol y 187 mg de (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octil)pirrolidina como amina (compuesto

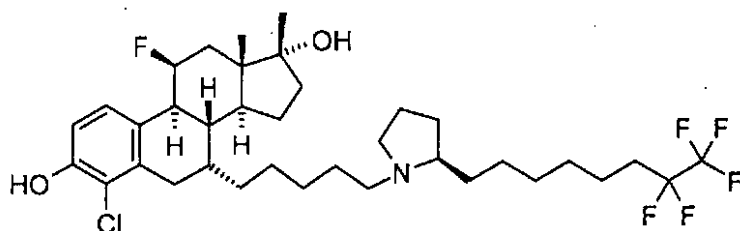
65

2.1.1), y después de realizar una cromatografía instantánea (fase de amina; hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (250 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,24 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,86 (d, 3H).

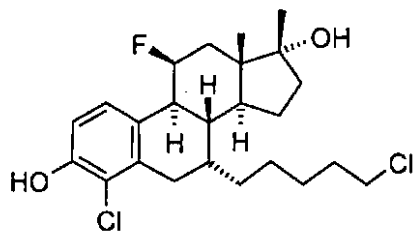
Ejemplo 7

4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



7.1 Preparación de los intermediarios

7.1.1 4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



A temperatura ambiente, se agregaron 164 mg de fluoruro de potasio y 42 μ l de agua de manera sucesiva a una solución de 262 mg de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol en 8 ml de etanol y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró el solvente, luego se tomó el residuo en acetato de

etilo y se lavó con agua. Después de filtrar la fase orgánica y eliminar el solvente en un evaporador rotativo, se realizó una cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se obtuvo el 4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (94 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,21 (d, 1H), 6,90 (d, 1H); 5,60 (d, 1H), 5,55 (s (ancho), 1H), 3,52 (t, 2H), 2,98 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,87 (d, 3H).

7.2 Preparación del producto final

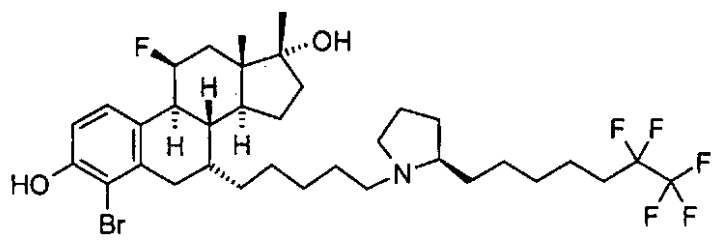
De manera análoga al paso 5.2 del ejemplo 5, mediante el uso de 206 mg de 4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol y 209 mg de (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidina como amina (compuesto 2.1.1), y después de realizar varias cromatografías instantáneas repetidas (en gel de sílice, a lo que siguió una fase de amina; hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (165 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,20 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,876 (s (ancho), 3H).

Ejemplo 8

4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol

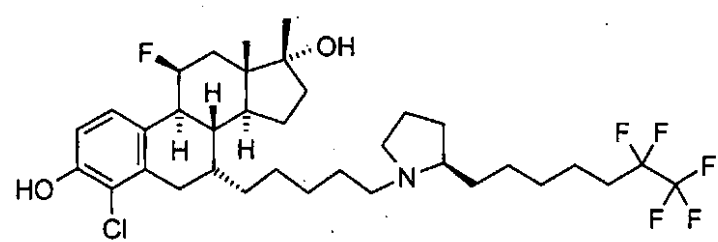
69



De manera análoga al paso 5.2 del ejemplo 5, mediante el uso de 255 mg de 4-bromo-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol y 178 mg de (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluoro-heptil)pirrolidina como amina, y después de realizar una cromatografía instantánea (gel de sílice: hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 4-bromo-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (287 mg).
H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,24 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,96 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,86 (d, 3H).

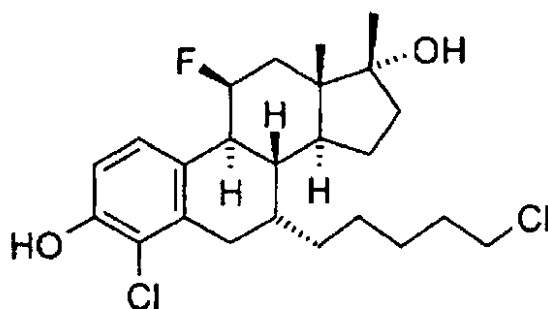
Ejemplo 9

4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



9.1 Preparación de los intermediarios

9.1.1 4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



Como alternativa al procedimiento de acuerdo con el paso 7.1.1 del ejemplo 7, el 4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol podría prepararse agregando, bajo una atmósfera de nitrógeno, 239 mg de 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-ona a una solución de 325 mg de (5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol en 6 ml de dimetilformamida, y agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se agregaron otros 12 mg de 2,3,4,5,6,6-hexacloro-2,4-ciclohexadien-1-ona. Una vez transcurridas otras 56 horas de agitación, se vertió la mezcla de reacción en agua y se la extrajo con acetato de etilo. Después de secar y concentrar la fase orgánica y realizar una cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (240 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, como se indicó en 7.1.1.

9.2 Preparación del producto final

De manera análoga al paso 5.2 del ejemplo 5, mediante el uso de 240 mg de 4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol y 238 mg de (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluoro-heptil)pirrolidina como amina, y después de realizar varias cromatografías instantáneas repetidas (gel de

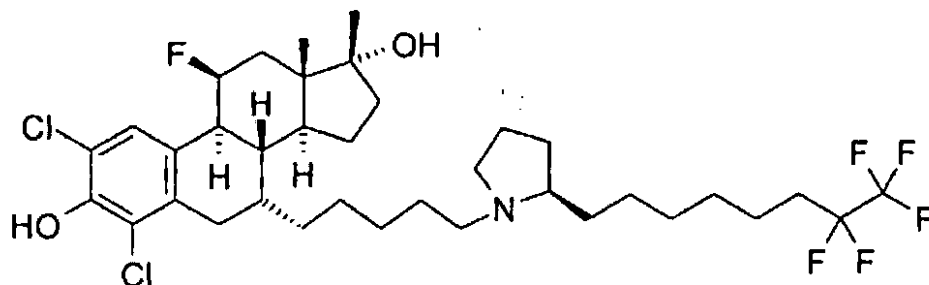
20

sílice seguido por una fase de amina; hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 4-cloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (205 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,20 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,87 (d, 3H).

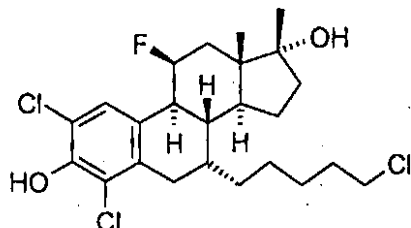
Ejemplo 10

2,4-dicloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



10.1 Preparación de los intermediarios

10.1.1 7 α -(5-cloropentil)-2,4-dicloro-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol



Además de la estructura deseada pura, la cloración que se describe en el paso 4.1.1 del ejemplo 4, seguida por una cromatografía instantánea, también dio como resultado pequeñas cantidades de una mezcla de 3-(ter-butildimetilsililoxi)-4-cloro-7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol y 3-(ter-butildimetilsililoxi)-7 α -(5-cloropentil)-2,4-dicloro-11 β -

fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol, que se desililó de acuerdo con el método que se describe en el ejemplo 7.1.1. Con una cromatografía instantánea en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 7 α -(5-cloropentil)-2,4-dicloro-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (76 mg).

H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,28 (s, 1H), 5,82 (s (ancho) 1H), 5,53 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 2,97 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

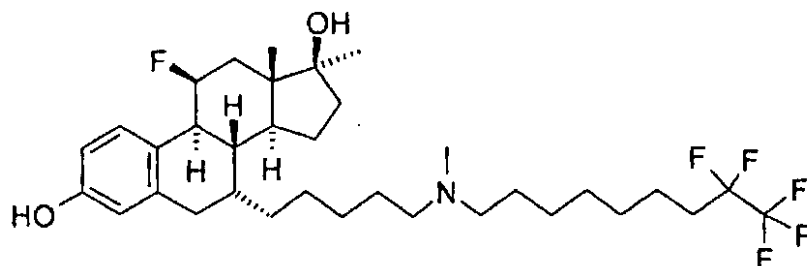
10.2 Preparación del producto final

De manera análoga al paso 5.2 del ejemplo 5, mediante el uso de 76 mg de 7 α -(5-cloropentil)-2,4-dicloro-11 β -fluoro-17 β -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol y 65 mg de (R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octil)pirrolidina como amina (compuesto 2.1.1), y después de realizar una cromatografía instantánea (gel de sílice; hexano/acetato de etilo), seguida por una HPLC preparativa y por la remoción de las trazas de ácido fórmico usando una solución de bicarbonato de sodio, se obtuvo el 2,4-dicloro-11 β -fluoro-17 β -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 α -diol (16 mg).
H-RMN: 400 MHz, CDCl₃, δ = 7,27 (s, 1H), 5,54 (d, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,86 (d, 3H).

B. Preparación de los compuestos de 17 α -alquilo comparativos

C1

11 β -fluoro-17 α -metil-7 α -[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol CAS [536975-64-1]

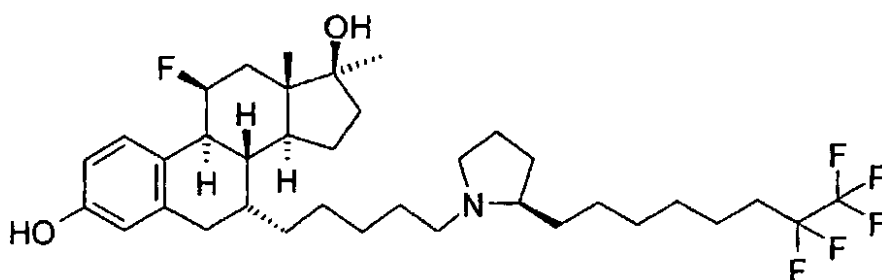


Se agregaron 12,75 g de metil-(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amina y 5,47 g de carbonato de sodio a una solución de 19,5 g de 7 α -(5-bromopentil)-11 β -fluoro-17 α -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol (WO 2003/045972, página 27, 2.2a) en 200 ml de dimetilformaldehído absoluto. Luego se agitó la mezcla a 80°C durante 5,5 horas. Una vez eliminado el solvente, se tomó el residuo en acetato de etilo, se lavó la mezcla con agua y una solución semisaturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se realizó una filtración y se eliminó el solvente en un evaporador rotativo. Con una cromatografía instantánea en gel de sílice (fase de amina; hexano/acetato de etilo) se obtuvo el 11 β -fluoro-17 α -metil-7 α -[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol, que se cristalizó nuevamente a partir de éter dietílico (14,5 g).

H-N MR: 300 MHz, CDCl₃, δ = 7,16 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,06 (d, 3H).

C2

11 β -fluoro-17 α -metil-7 α -[5-[(2R)-2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)-1-pirrolidinil]pentil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

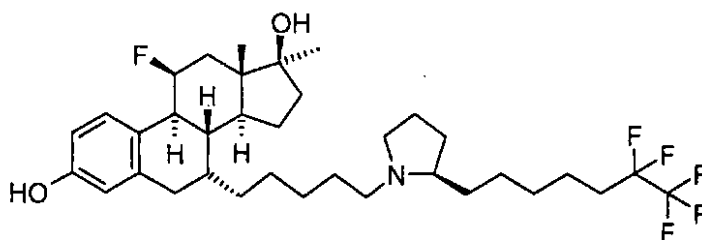


Se agregaron 3,0 g de (2R)2-(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)pirrolidina, 2,01 g de carbonato de sodio y 2,53 g de yoduro de sodio a una solución de 3,45 g de 7α-(5-cloropentil)-11β-fluoro-17α-metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol en 45 ml de dimetilformamida absoluta. Luego se agitó la mezcla a 100°C durante 5 horas. Una vez eliminado el solvente, se tomó el residuo en acetato de etilo, se lavó la mezcla con agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se realizó una filtración y se eliminó el solvente en un evaporador rotativo. Con una cromatografía instantánea en gel de sílice (fase de amina; hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 11β-fluoro-17α-metil-7α-[5-[metil(8,8,9,9,9-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol, que se cristalizó nuevamente a partir de éter dietílico (4,5 g).

H-RMN: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7,17 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 1,06 (d, 3H).

C3

11β-fluoro-17α-metil-7α-[5-[(2R)-2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)-1-pirrolidinil]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol



Se agregaron 11,83 g de (2R)2-(6,6,7,7,7-pentafluoroheptil)pirrolidina, 2,6 g de carbonato de sodio y 7,33 g de ioduro de sodio a una solución de 10 g de 7 α -(5-cloropentil)-11 β -fluoro-17 α -metilestra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol en 50 ml de dimetilformamida absoluta. Luego se agitó la mezcla a 80°C durante 18 horas. Una vez eliminado el solvente, se tomó el residuo en acetato de etilo, se lavó la mezcla con agua y una solución semisaturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio, se realizó una filtración y se eliminó el solvente en un evaporador rotativo. Con una cromatografía instantánea en gel de sílice (fase de amina; hexano/acetato de etilo), se obtuvo el 11 β -fluoro-17 α -metil-7 α -[5-[metil(7,7,8,8,8-pentafluorononil)amino]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol, que se cristalizó nuevamente a partir de éter dietílico (9,84 g). H-RMN: 600 MHz, CDCl₃, δ = 7,15 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 1,05 (d, 3H).

C. Caracterización

C.1 Descripción de los experimentos de caracterización

C.1.1 Estabilidad metabólica

La estabilidad metabólica de las sustancias de prueba se determinó realizando incubaciones en suspensión con microsomas hepáticos humanos, cuyo contenido de proteínas había sido ajustado en 0,5 mg/ml, en una concentración de 0,3 μ M. El volumen de

incubación fue de 3,03 ml, donde inicialmente se cargaron 2,4 ml de una suspensión de microsomas en amortiguador de fosfato a pH 7,4 (amortiguador de fosfato de sodio 100 mM ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{HPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$), y la activación se realizó agregando 0,6 ml de una mezcla de cofactores (que consistió en 1,2 mg de NADP, 3 IU de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, 14,6 mg de glucosa 6-fosfato y 4,9 mg de MgCl_2 en amortiguador de fosfato, pH 7,4). El ensayo se inició agregando 30 μl de la solución madre de la sustancia de prueba, donde la composición de la solución madre fue tal que las concentraciones del solvente durante la incubación fueron $< 0,2\%$ para el DMSO y $< 1\%$ para el metanol. Las incubaciones se llevaron a cabo a una temperatura de incubación de 37°C , en un período de 60 minutos, durante lo cual los microsomas se mantuvieron en una suspensión homogénea con agitación continua (agitador Tec Control RS 485 a 300 rpm). En 6 puntos de tiempo diferentes (2, 8, 16, 30, 45 y 60 minutos), se tomaron alícuotas de 250 μl , se las colocó de inmediato en el mismo volumen de metanol helado y se las cubrió. Las muestras se congelaron a -20°C durante la noche y luego se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos, después de lo cual se retiraron 100 μl del sobrenadante transparente para determinar la concentración. El análisis se realizó usando un sistema de HPLC Agilent 1200 en combinación con una detección por LCMS/MS.

Se usó la disminución de las concentraciones con el correr del tiempo para determinar la vida media de la sustancia de prueba en la mezcla de incubación descrita con anterioridad, que a su vez se usó para calcular la "eliminación intrínseca", la velo-

23

cidad de eliminación metabólica máxima de la sustancia de prueba de los microsomas hepáticos. Por su parte, esta "eliminación intrínseca" puede usarse en combinación con diversos parámetros fisiológicos para estimar la eliminación metabólica máxima en el hombre, donde el principio mencionado con anterioridad solamente permite representar reacciones metabólicas de la fase I (típicamente, reacciones de oxidorreducción de enzimas citocromo P450 o flavina monooxigenasas, y también reacciones de hidrólisis de esterases y amidasas). A continuación se detallan los parámetros fisiológicos: flujo de sangre en el hígado humano: 1,3 l/kg/h; peso específico del hígado (por kg de peso corporal): 21 g/kg; contenido de proteínas en los microsomas: 40 mg/g del hígado. Además, asumiendo que (i) la reabsorción de la sustancia de prueba en los seres humanos es de 100% y (ii) la eliminación metabólica estimada puede calcularse como un primer pasaje, se estimó la biodisponibilidad oral máxima (F_{max}).

Fórmulas e ilustraciones breves: CL intrínseca-aparente [en $ml/(minuto \cdot mg \text{ de proteína})$]: refleja la constante de eliminación k_{el} (en $minutos^{-1}$) de la sustancia de prueba en la mezcla de incubación, dividida por el contenido de proteínas en los microsomas (40 mg/ml). CL intrínseca [en $l(h \cdot kg)$]: capacidad máxima del hígado (microsomas) de realizar la eliminación metabólica de la sustancia de prueba, a menos que el flujo de sangre en el hígado sea el factor limitativo ($k_{el} \cdot \text{peso del hígado}$)/proporción del hígado (contenido de los microsomas) en la incubación. CL en sangre bien agitada [en $l/(h \cdot kg)$]: eliminación estimada de la sangre (a través del metabolismo de la fase I): ($QH \cdot CL$ intrínse-

ca)/(QH+CL intrínseca). Fmax [en %]: biodisponibilidad máxima después de la administración oral de la sustancia de prueba: $(1-CL \text{ en sangre bien agitada}/QH)*100$.

C.1.2 Biodisponibilidad

La biodisponibilidad intragástrica de las sustancias de prueba se determinó en perros hembra despiertos con un peso corporal de al menos 5 kg y a lo sumo 12 kg. Con este fin, las sustancias de prueba se administraron en formas disueltas, tanto para la infusión intravenosa de 15 minutos como para la administración intragástrica, con el uso solubilizantes compatibles, tales como PEG400 y/o etanol, en cantidades compatibles.

Administración intravenosa

Se infundió una dosis baja de las sustancias de prueba, de 0,2-1 mg/kg, durante un período de 15 minutos. En los siguientes puntos de tiempo: 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos (por ejemplo, poco antes del final de la infusión), 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 24 horas (sobre la base del inicio de la infusión), se tomaron muestras de sangre de aproximadamente 1-1,5 ml. Las muestras de sangre se almacenaron sin agitación en tubos con litio/heparina (Monovettes®, de Sarstedt) y se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos. Se tomó una alícuota de 100 µl del sobrenadante (la porción acuosa del plasma) y se la hizo precipitar mediante la adición de 400 µl de ACN frío. Las muestras precipitadas se congelaron a -20°C durante la noche y luego se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos, después de lo cual se tomaron 150 µl del sobrenadante transparente para determinar la concentración. El análisis se

realizó usando un sistema de HPLC Agilent 1200, en combinación con una detección por LCMS/MS.

Cálculo de los parámetros PK (por medio de un software para realizar cálculos PK, por ejemplo, WinNonLin®): CL-plasma: eliminación total de la sustancia de prueba del plasma (en l/kg/h); CL-sangre: eliminación total de la sustancia de prueba de la sangre (en l/kg/h), donde $(CL-sangre = CL-plasma * C_p / C_b)$; Vss: volumen de distribución aparente en el estado estable (en l/kg); T_{1/2}: vida media dentro de un intervalo especificado (en este caso: T_{1/2} terminal, en horas); AUC_{norm}: área bajo el perfil de la concentración en el plasma en función del tiempo, desde el punto de tiempo 0 hasta el infinito, dividida por la dosis (en kg·l/h); AUC(0-t_n)_{norm}: área integrada bajo el perfil de la concentración en el plasma en función del tiempo, desde el punto de tiempo 0 hasta el último punto de tiempo en el que hubo una concentración mensurable en el plasma, dividida por la dosis (en kg·l/h); C_{max}: concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma (en µg/l); C_{max, norm}: concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma, dividida por la dosis (en kg/l); C_b/C_p: relación de distribución de las concentraciones en la sangre y en el plasma.

Administración intragástrica

Se administró por vía intragástrica una dosis baja de las sustancias de prueba, de 1-2 mg/kg, por medio de tubos en el estómago y como un bolo, en perros hembra no alimentados. En los siguientes puntos de tiempo: 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 24 horas (sobre la base del inicio de la infusión), se tomaron muestras de sangre de

aproximadamente 1-1,5 ml. Las muestras de sangre se almacenaron sin agitación en tubos con litio/heparina (Monovettes®, de Sartedt) y se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos. Se tomó una alícuota de 100 µl del sobrenadante (la porción acuosa del plasma) y se la hizo precipitar mediante la adición de 400 µl de ACN frío. Las muestras precipitadas se congelaron a -20°C durante la noche y luego se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos, después de lo cual se tomaron 150 µl del sobrenadante transparente para determinar la concentración. El análisis se realizó usando un sistema de HPLC Agilent 1200, en combinación con una detección por LCMS/MS.

Cálculo de los parámetros PK (por medio de un software para realizar cálculos PK, por ejemplo, WinNonLin®): AUCnorm: área bajo el perfil de la concentración en el plasma en función del tiempo, desde el punto de tiempo 0 hasta el infinito, dividida por la dosis (en kg·l/h); AUC(0-tn)norm: área integrada bajo el perfil de la concentración en el plasma en función del tiempo, desde el punto de tiempo 0 hasta el último punto de tiempo donde hubo una concentración mensurable en el plasma, dividida por la dosis (en kg·l/h); Cmax: concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma (en µg/l); Cmax,norm: concentración máxima de la sustancia de prueba en el plasma, dividida por la dosis (en kg/l); T1/2: vida media dentro de un intervalo especificado (en este caso: T1/2 terminal, en horas); Fobs%: biodisponibilidad oral observada, AUC(0-tn)norm después de la administración i.e. dividida por el AUC(0-tn)norm después de la administración i.e.; tmax: punto de tiempo en el que se mide la concentración máxima

29

de la sustancia de prueba en el plasma.

C.2 Resultados

En la tabla 2 se presentan los resultados de la caracterización PK.

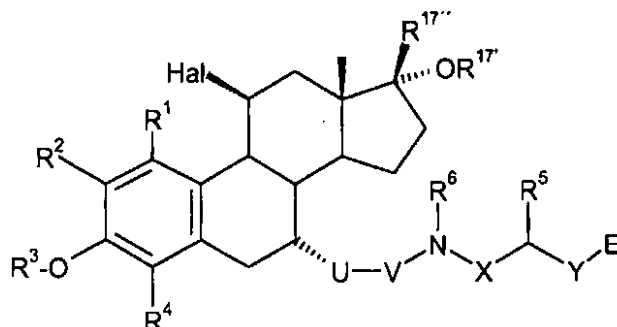
(C1-3: análogos directos, es decir, difieren solamente en el estereoisomerismo en la posición 17).

Compuesto [Ej.]	Fmax (micros.) [%]	Fobs (perro) [%]
1	39	16
C1	9	2,8
2	36	13
C2	9	2
3	40	13
C3	8	3,1
4	39	
5	55	
6	34	
7	47	14
8	48	
9	42	
10	34	

Los compuestos de acuerdo con la invención que tienen un grupo 17 β son superiores a los análogos directos, ya que presentan una estabilidad metabólica incrementada en microsomas humanos y una biodisponibilidad incrementada en perros después de una administración intragástrica.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en donde

Hal representa flúor o cloro y está unido en la posición 11 β del esqueleto del estratrieno; y

R¹, R² y R⁴ representan independientemente hidrógeno, flúor, cloro o bromo; y

R³ representa hidrógeno o un radical C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alcanilo; y

R^{17'} representa hidrógeno o un radical C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-alcanilo;

R^{17''} representa un radical C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo o C₂-C₄-alquinilo opcionalmente mono o polifluorado,

donde R^{17'}-O está unido en la posición 17 α y R^{17''} está unido en la posición 17 β del esqueleto del estratrieno; y

U representa un radical C₁-C₁₃-alquileno, C₂-C₁₃-alquenileno o C₂-C₁₃-alquenileno de cadena lineal o ramificada, o bien representa el grupo A-B, donde

A está unido al esqueleto del estratrieno y es un radical bencilideno unido a través de -CH₂- al esqueleto del estratrieno, es un radical fenileno o es un radical C₁-C₃-alquileno-

26

fenileno unido a través del grupo alquilo al esqueleto del estratrieno; y

B es un radical C_1-C_{13} -alquilenilo, C_2-C_{13} -alquenilenilo o C_2-C_{13} -alquinilenilo de cadena lineal o ramificada,

donde A y B también pueden estar unidos entre sí a través de un átomo de oxígeno;

V representa un grupo metileno o $-C(O)-$; y

X representa un enlace o un grupo C_1-C_3 -alquilenilo; y

R^5 representa hidrógeno o un radical C_1-C_4 -alquilo, C_2-C_4 -alquenilo o C_2-C_4 -alquinilo;

R^6 representa hidrógeno o el grupo $-CH_2-R^1$ o $C(O)-R^1$, donde R^1 representa hidrógeno o un radical C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo de cadena lineal o ramificada, no fluorado o al menos parcialmente fluorado, que puede estar mono o polisustituido con hidroxilo; o

R^5 y R^6 , en combinación con X y el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno de la cadena lateral, puede tener un heteroátomo adicional y/o puede contener un grupo carbonilo,

Y representa un grupo C_5-C_8 -alquilenilo;

E representa un radical C_1-C_4 -perfluoroalquilo o representa un radical fenilo que está entre mono y pentasustituido con un halógeno o $-CF_3$;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde

Hal representa flúor; y

R^1 , R^2 y R^4 representan independientemente hidrógeno, cloro o bromo; y

R^3 representa hidrógeno o un radical metilo o acetilo; y

R^5 representa hidrógeno o un radical C_1 - C_3 -alquilo; y

R^6 representa hidrógeno o $-CH_2-R^1$, donde R^1 representa hidrógeno o un radical metilo o etilo; o

R^5 y R^6 , en combinación con el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que, además del átomo de nitrógeno de la cadena lateral, puede tener un heteroátomo adicional y/o puede contener un grupo carbonilo; y

R^{17} representa hidrógeno, un radical metilo o un radical acetilo; y

$R^{17''}$ representa un radical metilo, etinilo o trifluorometilo; y

U representa un radical butileno, pentileno, hexileno o heptileno; y

V representa un grupo metileno; y

X representa un enlace o un grupo metileno; y

Y representa un enlace o un grupo C_5 - C_7 -alquilenos; y

E representa $-C_2F_5$, $-C_3F_7$, $-C_4F_9$ o representa un radical trifluorometilfenilo;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde

[Handwritten signature]

R^1 representa hidrógeno; y

R^2 representa hidrógeno o cloro; y

R^4 representa hidrógeno, cloro o bromo;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R^3 representa hidrógeno;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

Hal representa flúor;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

R^5 representa hidrógeno y R^6 representa un grupo metilo; o

R^5 y R^6 , en combinación con el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo de pirrolidina;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

$R^{17'}$ representa hidrógeno y $R^{17''}$ representa un radical metilo;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

U representa un radical n-butileno;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

V representa un grupo metileno;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

X representa un enlace;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

Y representa un grupo n-pentileno o n-hexileno;

y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde

E representa $-C_2F_5$;

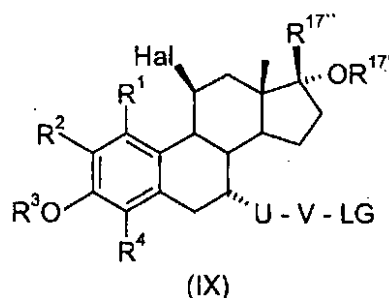
y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

13. Compuestos de acuerdo con formula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

73

R^1 representa hidrógeno; y
 R^2 representa hidrógeno o cloro; y
 R^4 representa hidrógeno, cloro o bromo; y
 R^3 representa hidrógeno; y
Hal representa flúor; y
 R^5 representa hidrógeno y R^6 representa un grupo metilo; o
 R^5 y R^6 , en combinación con el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, forman un anillo de pirrolidina; y
 $R^{17'}$ representa hidrógeno; y
 $R^{17''}$ representa un radical metilo; y
U representa un radical n-butileno; y
v representa un grupo metileno; y
X representa un enlace; y
Y representa un grupo n-pentileno o n-hexileno; y
E representa $-C_2F_5$;
y sus enantiómeros y diastereómeros, sus sales, sus solvatos y las sales de sus solvatos.

14. Intermediarios de fórmula (IX)



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Hal, $R^{17'}$, $R^{17''}$, U y V tienen los significados que se proveen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y LG representa un grupo sulfonato o un halógeno.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las rei-

vindicaciones 1 a 13, que se usan como fármacos.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la preparación de un medicamento para tratar trastornos dependientes del estrógeno

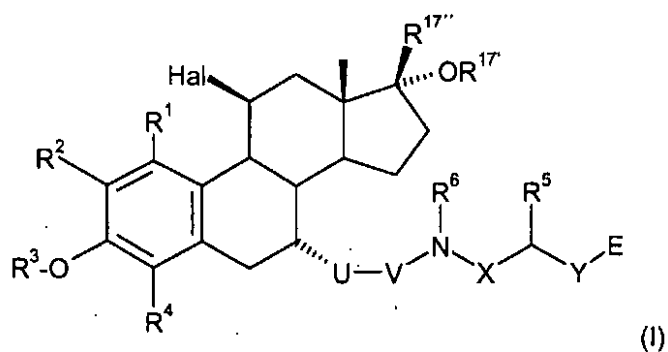
17. Formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

Handwritten signature or mark.

17β-ALQUIL-17α-OXI-ESTRATRIENOS

RESUMEN

La invención se relaciona con 17β-alkyl-17α-oxi-estratrienos de fórmula (I), con métodos para producirlos, con el uso de los 17β-alkyl-17α-oxi-estratrienos para preparar fármacos y con preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.



PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2010/003204

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Patents and Licensing
Müllerstr. 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 10 August 2011 (10.08.2011)	
Applicant's or agent's file reference BHC093009-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2010/003204	International filing date (day/month/year) 26 May 2010 (26.05.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The above change has also been recorded in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

81

**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 BHC093009-WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2010/003204	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/05/2010	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04/06/2009
Anmelder BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

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 3 Blätter.

☒ Darüber 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** beruht die internationale Recherche auf

☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde

☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6bis. (a)).

c. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV 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. Hinsichtlich der Zeichnungen

a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

b. ☒ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/003204

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/56 C07J3/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K C07J		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/045972 A1 (SCHERING AG [DE]) 5. Juni 2003 (2003-06-05) das ganze Dokument	1-17
☐ 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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 11. Januar 2011		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 17/01/2011
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Tabanella, Stefania

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/003204

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03045972 A1	05-06-2003	AR 037674 A1	01-12-2004
		AT 396198 T	15-06-2008
		AU 2002360949 A1	10-06-2003
		BR 0214469 A	13-10-2004
		CA 2468412 A1	05-06-2003
		CN 1617879 A	18-05-2005
		CN 1637015 A	13-07-2005
		DE 10159217 A1	05-06-2003
		DK 1448591 T3	29-09-2008
		EP 1448591 A1	25-08-2004
		EP 1916254 A2	30-04-2008
		ES 2307819 T3	01-12-2008
		HK 1077832 A1	19-03-2010
		HK 1079215 A1	06-02-2008
		IL 162200 A	30-06-2010
		JP 2005513039 T	12-05-2005
		JP 4335820 B2	30-09-2009
		JP 2005120110 A	12-05-2005
		JP 2006306896 A	09-11-2006
		MX PA04005015 A	08-04-2005
		NO 326241 B1	27-10-2008
		RU 2285009 C2	10-10-2006
		RU 2339643 C2	27-11-2008
		TW 256891 B	21-06-2006
		US 2006009436 A1	12-01-2006
		US 2003191099 A1	09-10-2003
		UY 27552 A1	30-06-2003
		ZA 200405029 A	29-07-2009
		ZA 200407868 A	26-04-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/003204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/56 C07J3/00
ADD.

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)
A61K C07J

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

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

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/045972 A1 (SCHERING AG [DE]) 5 June 2003 (2003-06-05) the whole document	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

11 January 2011

Date of mailing of the international search report

17/01/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tabanella, Stefania

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/003204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03045972	A1	05-06-2003	
		AR 037674 A1	01-12-2004
		AT 396198 T	15-06-2008
		AU 2002360949 A1	10-06-2003
		BR 0214469 A	13-10-2004
		CA 2468412 A1	05-06-2003
		CN 1617879 A	18-05-2005
		CN 1637015 A	13-07-2005
		DE 10159217 A1	05-06-2003
		DK 1448591 T3	29-09-2008
		EP 1448591 A1	25-08-2004
		EP 1916254 A2	30-04-2008
		ES 2307819 T3	01-12-2008
		HK 1077832 A1	19-03-2010
		HK 1079215 A1	06-02-2008
		IL 162200 A	30-06-2010
		JP 2005513039 T	12-05-2005
		JP 4335820 B2	30-09-2009
		JP 2005120110 A	12-05-2005
		JP 2006306896 A	09-11-2006
		MX PA04005015 A	08-04-2005
		NO 326241 B1	27-10-2008
		RU 2285009 C2	10-10-2006
		RU 2339643 C2	27-11-2008
		TW 256891 B	21-06-2006
		US 2006009436 A1	12-01-2006
		US 2003191099 A1	09-10-2003
		UY 27552 A1	30-06-2003
		ZA 200405029 A	29-07-2009
		ZA 200407868 A	26-04-2005

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO

☐
☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

☒
☒
☐
☒

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

☐
☐
☐
☐

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

Completa ☐ Incompleta ☐