



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

PCT

05-566

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Estradienos 9-alfa-sustituidos como
estrogenos de eficacia selectiva.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07N

71. SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania.

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTA, D.C., 5 de enero de 2005

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178,
13353 Berlin, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Berlin, Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número **2.878.023** TP **5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **KOSEMUND Dirk**

Dirección **Ulan-Bator-Str. 51,**

Nacionalidad o Domicilio: **99091 Erfurt, Alemania**

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/06172** Fecha **Junio 11 de 2003**

Publicación Internacional No. **W0 03/104253 A2** Fecha **Diciembre 18 de 2003**

⑥ **Título (54)** **ESTRATRIENOS 9-ALFA-SUSTITUIDOS COMO ESTROGENOS DE EFICACIA**
SELECTIVA.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** **C07J 1/00 A61P 15/00**

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Junio 11, 2002

(31) Número de Solicitud

102 26 326.4

⑧ **Comprobante de pago No.** **04 - 99,598**

Fecha **Diciembre 27, 2004**

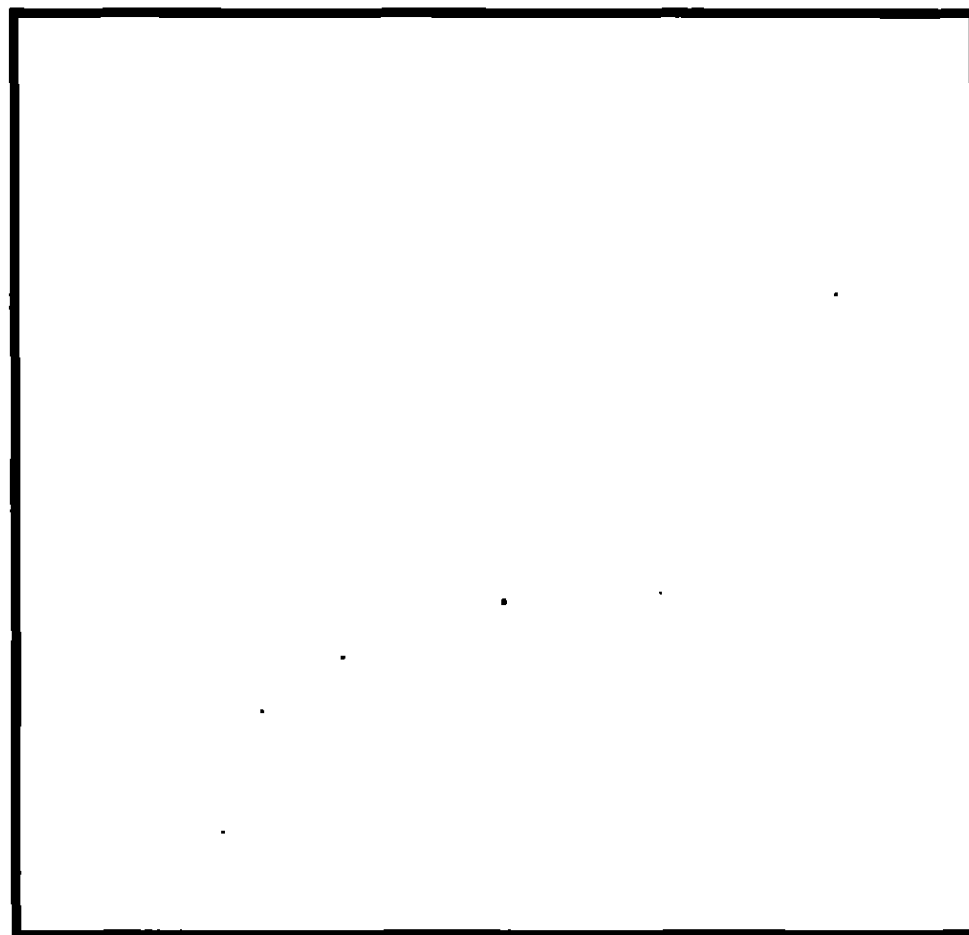
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

56573

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
MÜLLER Gerd	Magdelstieg 132,	07745 Jena, Alemania
HILLISCH Alexander	Herderstr. 28,	07743 Jena, Alemania
FRITZEMEIER Karl-Heinrich	Rabenstr. 5a.,	15503 Berlin, Alemania
MUHN Peter	Markgrafenstr. 61,	13465 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario de presentación de la solicitud internacional PCT/EP03/06172.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia formulario PCT/IB/301 correspondiente a la notificación o recibo de la copia de archivo.

Copia de las modificaciones bajo artículo 19.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 99,998
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000566 00000000 Folios: 203
Fecha (AMD): 2005-01-05 15:20:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ Y CARRIZO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	33239372	27/12/2004	4,434,000.

***** C O N C E P T O *****

CANT.	DESCRIPTIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.
		TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref.: J-6573



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999

No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLÍN**, República Federal de Alemania

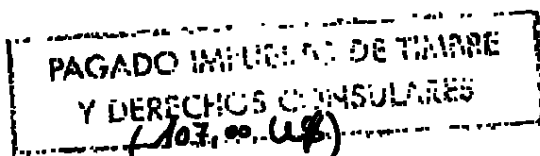
CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.
3. Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.




GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones
Consulares



Tauentzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 03

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

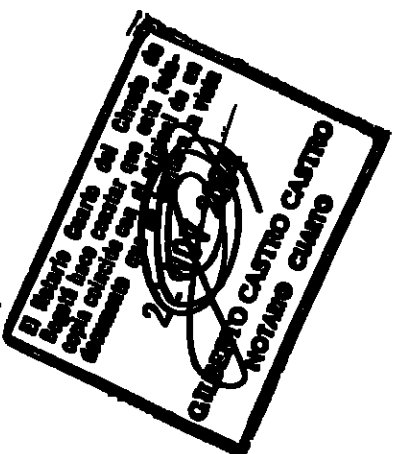
322052
Cama Nalca

RECEIVED EN EL
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

SECRETARÍA DE ASUNTOS
EXTERIORES DEL MEXICO

1999 OCT 14 PM 12:47

SECRETARÍA DE ASUNTOS
EXTERIORES
SANITARIO COMUNITARIO



PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

domiciled in

hereby appoint/s

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in

On this day of 19

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
ppa.

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nuestros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178
D-13353 Berlin / Germany

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o
LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en
Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

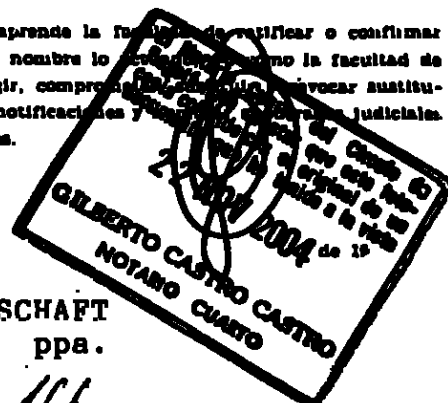
apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para remanar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, le(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que fueren conducentes al resguardo de mis (nuestras) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento doy ahora declaro(amos) válida y buena todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, transigir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y comparecer en acciones judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

si de



Allos

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

-of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de

de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin,
Müllerstraße 178 -,

beglaubige ich hiermit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregistrauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999

Quack
Notarin

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 20.000,00 DM
Beglaubigungsgebühr
Wegegebühr
Gebühr für Vertretungsbescheinigung
16 % Mehrwertsteuer

§ 45 I
§ 58
§ 150

25,00 DM
25,00 DM
25,00 DM
12,00 DM
87,00 DM

Quack
Notarin



Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Q u a c k

in Berlin und die Echtheit des beigedruckten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

Getferdt
(G e t f e r d t)
Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99

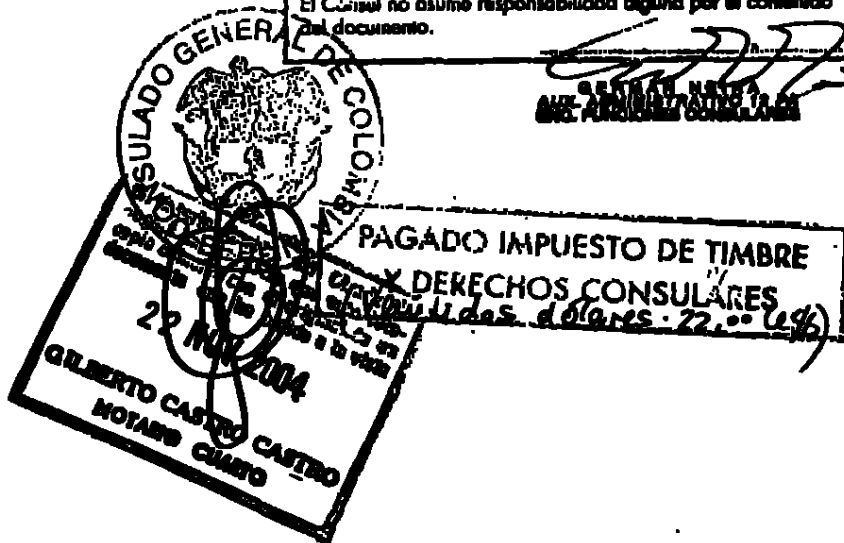
Gebühr: 25,00 DM
gezahlt

Berlin, den 17. August 1999

Justiz...

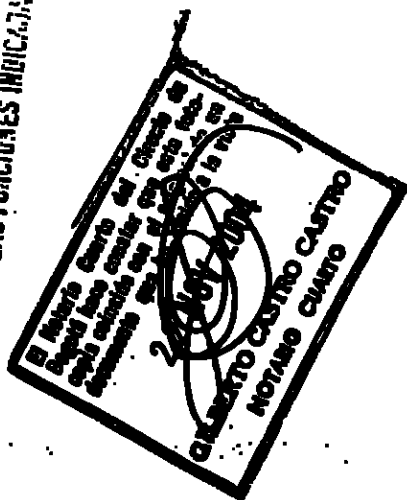
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 Agosto 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que B. Getferdt que autoriza el
presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada
las funciones Encargado del Presidente
del Tribunal Regional de Berlín
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos
son los que usó y acostumbró en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

[Signature]
CÓNSUL GENERAL DE COLOMBIA



RELACIONES
EXTERIORES

322057
Corman
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPLA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1999 OCT 14 P/2
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTOFF DE MONTANA

Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,

2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

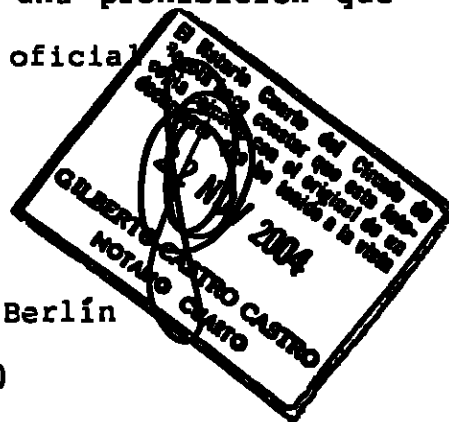
Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.

Berlín, Agosto 11 de 1999

Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)



------(continúa en la 2ª página)-----

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

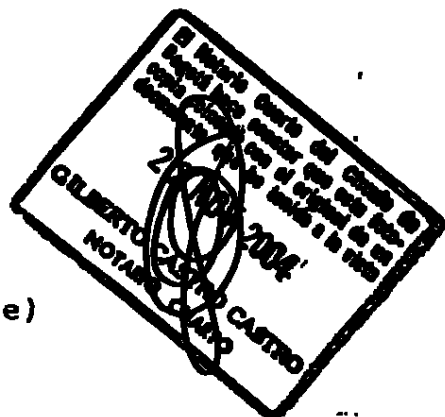
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2499

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

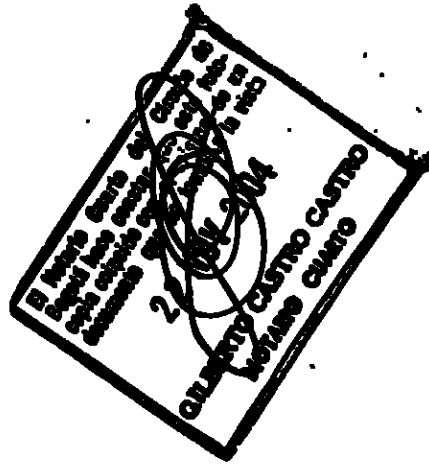
323271

ADOLF WATZKE
A FIRMA AFIRME EN EL
CONJUNTO DESEMPENA
NO RELACIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 11:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF OF HONORARY



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY
TRAITÉ DE COOPÉRATION INTERNATIONALE EN MATIÈRE DE BREVETS

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/104253 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07J
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/06172
(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Juni 2003 (11.06.2003)
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
102 26 326.4 11. Juni 2002 (11.06.2002) DE
(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
(DE/DII); Muellerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: KOSEMUND, Dirk; Ulan-Bator-Str. 51,
99091 Erfurt (DE). MÜLLER, Gerd; Magdalenstieg 132,
07745 Jena (DE). HILLISCH, Alexander; Harderstr.
28, 07743 Jena (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich;
Rabenstr. 5a, 15503 Berlin (DE). MUHN, Peter; Mark-
grafenstr. 61, 13465 Berlin (DE).

(81) Bestimmungstaates (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

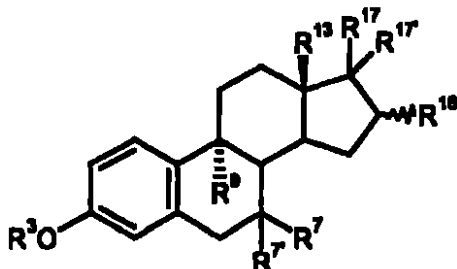
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

(54) Title: 9-ALPHA-SUBSTITUTED ESTRADIENES AS SELECTIVELY ACTIVE ESTROGEN

(54) Bezeichnung: 9-ALPHA-SUBSTITUIERTE ESTRADIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTROGENE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel 9 α -substituted estradienes of general formula (I) - wherein R3, R7, R7', R13, R16, R17 and R17' have the designations cited in the description, and R9 represents a linear-chain or branched-chain, optionally partially or fully halogenated alkanyl radical comprising between 2 and 6 carbon atoms, or an ethinyl radical or a prop-1-ynyl radical - as pharmaceutical active ingredients which have, in vitro, a higher affinity to estrogen

receptor preparations of the rat prostate than to estrogen receptor preparation of the rat uterus, and, in vivo, preferably a preferential action on the ovary compared to the uterus. The invention also relates to the production of said estradienes, to the therapeutic application thereof and to pharmaceutical forms of administration containing the novel compounds. The invention further relates to the use of said compounds for treating illnesses and states related to estrogen deficiency.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 9 α -substituierten Estradiene der allgemeinen Formel (I) worin R3, R7, R7', R13, R16 sowie R17 und R17' und die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben sowie R9 einen gerad- oder verzweigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Alkanylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest bedeutet, als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogen-rezeptor-präparationen von Rattenprostate als an Estrogen-rezeptor-präparationen von Rattenuterus und in vivo vorzugsweise eine präferentielle Wirkung am Ovar im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Die Erfindung beschreibt ferner die Verwendung von diesen Verbindungen zur Behandlung estrogendefizienz-bedingter Krankheiten und Zustände.

9-alpha-substituierte Estratriene als selektiv wirksam Estrogene

5 Feld der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle
10 Wirkung im Ovar im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten.
Bei den chemischen Verbindungen handelt es sich um neue steroidale gewebe-
selektive Estrogene.

15

Hintergrund der Erfindung

Die Effizienz von Estrogenen in der Behandlung von hormondenzienbedingten Symptomen wie Hitzewallungen, Atrophie von Estrogenzielorganen und
20 Inkontinenz, sowie die erfolgreiche Anwendung von Estrogen-Therapien zur Verhinderung von Knochenmasseverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen, ist gut belegt und allgemein akzeptiert (Grady et al.1992; Ann Intern Med 117: 1016-1037). Ebenso ist gut dokumentiert, dass die Estrogensersatztherapie bei postmenopausalen Frauen oder bei Frauen mit
25 anders bedingter ovarieller Dysfunktion, das Risiko von Herz-Kreislaufkrankungen gegenüber nicht estrogenbehandelten Frauen reduziert (Grady et al., loc. cit.).

In der herkömmlichen Estrogen- oder Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) werden natürliche Estrogene, wie Estradiol und konjugierte Estrogene aus Pferdeurin entweder allein oder in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt. Anstelle der natürlichen Estrogene können auch

durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z.B. das 17 β -Estradiol-valerat, eingesetzt werden.

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt
5 (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1988-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagen-haltigen Kombination auch das
10 Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

Eine neuere Alternative zu den Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten stellen selektive Estrogene dar. Bisher werden unter selektiven Estrogenen solche Verbindungen verstanden, die estrogenartig auf Gehirn, Knochen und
15 Gefäßsystem, aufgrund ihrer antiuterotrophen (d.h. antiestrogenen) Partialwirkung aber nicht proliferativ auf das Endometrium wirken.

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten 'Selective Estrogen Receptor
20 Modulators' (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps 'ER α '. Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte
25 Raloxifen genannt.

Für die Behandlung von Fertilitätsstörungen der Frau, häufig verursacht durch chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion
eröffnen sich durch den Einsatz neuer selektiver Estrogene ebenfalls neue
30 Therapiemöglichkeiten. Die in vitro Fertilitätsbehandlung ist ein seit mehr als 20 Jahren etabliertes Verfahren. Zahlreiche Methoden zur Behandlung der ovariell bedingten Infertilität mit exogenen Gonadotropinen sind bekannt. Durch Gabe von Gonadotropinen wie FSH (FSH = Follikel Stimulierendes Hormon) soll eine

Stimulierung der Ovarien bewirkt werden, die eine gesunde Follikelreifung ermöglichen soll.

Der Follikel ist die funktionelle Einheit des Ovars und hat zwei Aufgaben: er
5 beherbergt die Oozyte und schafft für diese so die Möglichkeit zum Wachstum und zur Reifung. Die Follikulogenese umfasst die Entwicklung eines ovarialen Follikels vom primordialen Stadium zu einem sich stetig vergrößernden Antralfollikel, der das letzte Stadium vor der Ovulation darstellt. Nur ein optimal entwickelter Antralfollikel kann eine ausgereifte Eizelle durch Ovulation
10 freisetzen.

Patientinnen mit ovarial bedingter Infertilität (PCOS = Syndrom der Polycystischen Ovarien) leiden an einer gestörten Follikelreifung, welche sowohl mit hormonellen und ovulatorischen Störungen als auch mit unzureichend
15 gereiften Eizellen verbunden ist. Die Anzahl der primären und sekundären Follikel ist hier ungefähr zweimal so hoch wie im normalen Ovar (Hughesden et al., Obstet. Gynecol. Survey 37, 1982, S. 59-77).

Es gibt Hinweise, dass die frühen Entwicklungsstadien der Follikulogenese (das betrifft die Entwicklung vom Primordial- zum Antralfollikel) Gonadotropin-unabhängig sind. Es ist nicht eindeutig geklärt, wie groß der Einfluss bekannter
20 parakriner und autokriner Faktoren auf die frühe Follikulogenese ist (Elvin et al., Mol. Cell Endocrinol. 13, 1999, S. 1035-1048; McNatty et al., J. Reprod. Fert. Suppl. 54, 1999, S. 3-16).

Gonadotropine wie FSH sind hauptsächlich in den letzten Entwicklungsstadien der Follikulogenese an der Follikelreifung beteiligt, d.h. bei der Entwicklung vom
25 frühen Antralfollikel zu einem reifen ovulationsfähigem Follikel.

Die in vivo und in vitro Infertilität wird vorzugsweise mit Gonadotropinen (FSH und Antiestrogenen) behandelt (White et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 81,
30 1996, S. 3821-3824). Bei der in vitro Fertilitätsbehandlung werden Oozyten aus präovulatorischen Antralfollikeln entnommen, um sie in vitro zu einer befruchtungsfähigen Eizelle heranreifen zu lassen. Nach der Befruchtung und der präembryonalen Entwicklung werden ein bis drei Embryos in den Uterus der Frau implantiert.

Die Behandlung mit exogenen Gonadotropinen ist in vielerlei Hinsicht von zahlreichen Risiken und Nebenwirkungen begleitet. Das größte Risiko besteht in einer Überstimulierung der Ovarien, welche in schweren Fällen eine ernsthafte Lebensgefahr darstellen kann (OHSS = Ovarian Hyperstimulation Syndrome). Weitere Nebeneffekte sind die hohen Kosten der in vitro Fertilitätsbehandlung, die von den Paaren getragen werden müssen. Negative Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Aufgedunsenheit, Übelkeit, Erbrechen und ein bisher unbekanntes Langzeitrisiko, an Krebs zu erkranken, werden der Gonadotropin-Behandlung zugeschrieben.

Eine Methode, um die genannten Nachteile und Risiken zu vermeiden, wird darin gesehen, die Reifung und Stimulierung des follikulären Wachstums bei ovariell bedingter Infertilität in vivo mit einem geeigneten Wirkstoffen zu veranlassen, bevor eine Behandlung mit exogenen Gonadotropinen beginnt.

Estrogenrezeptor beta (ER β)

Vor einigen Jahren wurde der Estrogenrezeptor- β (ER β) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93:5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). Das Expressionsmuster von ER β unterscheidet sich von dem des ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). So überwiegt ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, während in Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. In den Ovarien wurden die höchsten Konzentrationen an ER β mRNA gefunden (Couse et al. Endocrinology 138, 1997, S. 4612-4613).

Weitere Organsysteme mit vergleichsweise hoher ER β -Expression umfassen den Knochen (Onoe Y et al., 1997, Endocrinology 138:4509-4512), das Gefäßsystem (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), den Urogenitaltrakt (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), den Gastrointestinaltrakt (Campbell-Thompson 1997, BBRC 240: 478-483), sowie die

Testis (Mosselmann S et al. 1996 FEBS Lett. 392 49-53) einschließlich der Spermatiden (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). Die Gewebeverteilung legt nahe, dass Estrogene über ER β Organfunktionen regulieren. Dass ER β in dieser Hinsicht funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α -
5 (ERKO) bzw. ER β -(β ERKO)-Knockout-Mäusen: Ovariektomie bewirkt Knochenmasseverlust in ERKO-Mäusen, der durch Estrogensubstitution aufgehoben werden kann (Klimbro et al. 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Ebenso hemmt Estradiol in Blutgefäßen weiblicher ERKO-Mäuse die Gefäßmedia- und Glattmuskelzellproliferation
10 (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Diese protektiven Wirkungen von Estradiol erfolgen in der ERKO-Maus vermutlich über ER β .

Dass ER α und ER β funktionell unterschiedlich wirken, wurde nach der erfolgreichen Erzeugung von α ERKO- und β ERKO-Mäusen bestätigt. Demzufolge spielt ER α eine wichtige Rolle im adulten Uterus, im
15 Brustdrüsengewebe, bei der negativen Regulation der Gonadotropin-Aktivität, während ER β hauptsächlich in die Vorgänge der ovariellen Physiologie eingebunden ist, insbesondere die der Follikulogenese und der Ovulation (Couse et al., Endocrine Reviews 20, 1999, S. 358-417).

Beobachtungen an β ERKO-Mäusen liefern einen Hinweis auf eine Funktion von
20 ER β in Prostata und Blase: bei älteren männlichen Mäusen treten Symptome von Prostata- und Blasenhyperplasie auf (Krege JH et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Außerdem weisen weibliche (Lubahn DB et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90:11162-11166) und männliche ERKO-Mäuse (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) sowie weibliche β ERKO-Mäuse (Krege JH,
25 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682) Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testis- und Ovarfunktion sowie Fertilität belegt.

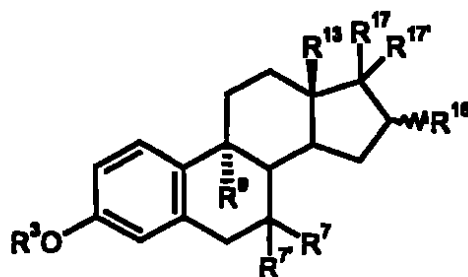
30 Eine selektive Estrogenwirkung auf bestimmte Zielorgane könnte aufgrund der unterschiedlichen Gewebe- bzw. Organverteilung der beiden Subtypen des ERs durch subtypspezifische Liganden erreicht werden. Substanzen mit Präferenz für ER β verglichen mit ER α im in vitro Rezeptorbindungstest wurden von Kuiper et al. beschrieben (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Eine

selektive Wirkung von subtypspezifischen Liganden des Estrogenrezeptors auf estrogensensitive Parameter in vivo wurde bisher nicht gezeigt.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen bereitzustellen, die in vitro eine Dissoziation hinsichtlich der Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus aufweisen. Die Verbindungen sollen in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus zeigen.
- Die ER β -spezifischen Verbindungen sollen in vivo eine Profertilitätswirkung im Ovar hervorrufen. Gleichzeitig sollen die Verbindungen eine Dissoziation hinsichtlich Ovar- im Vergleich zur Uteruswirkung aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen eine gewisse protektive Wirksamkeit gegen hormondenzienz-bedingten Knochenmasseverlust im Vergleich zur uterusstimulierenden Wirkung besitzen.

- Im weiteren Sinne soll durch die vorliegende Erfindung eine Struktur-Wirkungsbeziehung zur Verfügung gestellt werden, die den Zugang zu Verbindungen gestattet, die das oben formulierte pharmakologische Profil besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen bei ovariell bedingter Infertilität im Ovar eine Fertilitätsverbesserung bei gleichzeitig geringerer Wirksamkeit am Uterus bewirken.

- Erfindungsgemäß gelöst wird die vorstehende Aufgabe durch die Bereitstellung der 9 α -substituierten Estra-1,3,5(10)-trinderivate der allgemeinen Formel I



(I)

worin die Reste R^3 , R^7 , R^7 , R^9 , R^{13} , R^{18} sowie R^{17} und R^{17} unabhängig voneinander folgende Bedeutung besitzen:

- 5 R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe R^{18} , worin
 R^{18} ein gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest, ein Acylrest COR^{19} , worin R^{19} ein
 10 gegebenenfalls substituierter, gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, oder
 R^{18} eine Gruppe $R^{20}SO_2$ -bedeutet, worin
 15 R^{20} eine $R^{21}R^{22}N$ -Gruppe ist, wobei R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_8 -Alkylrest, eine Gruppe $C(O)R^{23}$, worin R^{23} einen gegebenenfalls substituierten, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, gegebenenfalls teilweise
 20 oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten C_3 - C_7 -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_4 - C_{18} -Cycloalkylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Alkyl-
 25 rest darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten,
 R^7 und R^7 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom,
 30 R^9 ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriert sein kann

- R^{13} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
 R^{18} eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ oder $OC(O)R^{23}$ mit R^{18} , R^{20} und R^{23} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung,
 5 R^{17} und $R^{17'}$ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom.

R^{18} kann jeweils in der α - oder β -Position stehen.

- 10 Gemäß einer Variante der Erfindung werden Gonatrienderivate bevorzugt, worin R^7 und $R^{7'}$ ein Wasserstoffatom, R^9 eine Vinyl-, Ethinyl- oder Prop-1-ynylgruppe, R^{18} eine Hydroxygruppe und R^{17} und $R^{17'}$ jeweils ein Wasserstoffatom sind.

- Weiterhin sind folgende Kombinationen aus Halogensubstitution, vorzugsweise
 15 Fluor, am C-Atom 7 und 17 bevorzugt: 7-mono oder 7-di und R^{17} sowie $R^{17'}$ jeweils ein Wasserstoff, 17-mono oder 17-di und R^7 sowie $R^{7'}$ jeweils ein Wasserstoff sowie 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di. Die 7 α - bzw. die 17 β -Position ist bei den Monofluorverbindungen bevorzugt.

- 20 Eine weitere Variante der Erfindung sieht insbesondere Verbindungen vor, worin R^{18} für eine Gruppe $R^{18}O-$ oder $R^{20}SO_2-O-$ mit R^{18} und R^{20} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung steht.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die folgenden Verbindungen

- 25 9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 9 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 3-Methoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 30 9 α -Allyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 18a-Homo-3-methoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 18a-Homo-9 α -allyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

- 9 α -(2',2'-Difluorovinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -(2',2'-Difluorovinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
16 α -Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-sulfamat
9 α -Allyl-16 α -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-sulfamat
5 18 α -Homo-16 α -hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-sulfamat
18 α -Homo-9 α -allyl-16 α -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-sulfamat
9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyl-disulfamat
9 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyl-disulfamat
18 α -Homo-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyl-disulfamat
10 18 α -Homo-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyl-disulfamat
16 α -Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-(N-acetyl)-sulfamat
9 α -Allyl-16 α -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-(N-acetyl)-sulfamat
18 α -Homo-16 α -hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-(N-acetyl)-sulfamat
18 α -Homo-9 α -allyl-16 α -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-(N-acetyl)-sulfamat
15 9 α -(Prop-(Z)-enyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -(n-Propyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetat
18 α -Homo-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetat
20 16 α -Valeroyloxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
16 α -Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
18 α -Homo-16 α -acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
7 α -Fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -Fluor-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
25 17 β -Fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
17 β -Fluor-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18 α -Homo-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18 α -Homo-7 α -fluor-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18 α -Homo-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
30 18 α -Homo-17 β -fluor-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Weitere Ausgestaltungsmöglichkeiten der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

- 5 Der Kohlenwasserstoffrest R^{18} ist beispielsweise ein Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexylrest.

- Die Alkoxygruppen OR^{18} in den Verbindungen der allgemeinen Formel I können jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy- Propoxy-
10 Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Vertreter für die C_1 - C_5 -Alkylreste R^{21} und R^{22} sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl.

- 15 Als Vertreter für gerad- oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffreste R^{23} mit 1 bis max. 10 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl und Decyl zu nennen; Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl sind bevorzugt.

- 20 Als C_3 - C_7 -Cycloalkylgruppe ist eine Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl-, -hexyl- oder -heptylgruppe zu nennen.

Ein C_4 - C_{16} -Cycloalkylalkylrest weist 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil auf; typische Vertreter sind die direkt vorstehend genannten Cycloalkylgruppen.

- 25 Der Alkylteil weist bis zu 8 Kohlenstoffatome auf.

Als Beispiele für einen C_4 - C_{16} -Cycloalkylalkylrest seien die Cyclopropylmethyl-, Cyclopropylethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclopentylpropylgruppe etc. genannt.

- Bei einem Arylrest handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um
30 einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt.

Aryl schließt immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl-, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

5

Als Substituenten, die an einem Aryl- oder Heteroarylrest vorhanden sein können, seien zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl)amino, wobei
 10 beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C₁-C₂₀-Acyl oder C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen erwähnt.

Bei einem Aralkylrest handelt es sich um einen Rest, der im Ring bis 14, bevorzugt 6 bis 10, C-Atome und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4, C-
 15 Atome enthält. So kommen als Aralkylreste beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl.

20 Die Alkylgruppen bzw. Kohlenwasserstoffreste können teilweise oder vollständig substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen oder C₁-C₄-Alkoxygruppen.

Mit einem C₂-C₆-Alkenylrest ist in erster Linie ein Vinyl- oder Allylrest gemeint.

25

Unter einem C₂-C₆-Alkynylrest ist bevorzugt ein Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest zu verstehen.

C₁-₁₀-Acylreste bedeuten beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeroyl, Iso-
 30 valeroyl, Pivaloyl, Hexanoyl, Octyl, Nonyl, Decanoyl.

Eine oder beide Hydroxylgruppen an den C-Atomen 3 und 16 können mit einer aliphatischen, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten C₁-

C_{14} -Mono- oder Polycarbonsäure oder einer aromatischen Carbonsäure verestert sein.

Als derartige Carbonsäuren zur Veresterung kommen beispielsweise in Betracht:

- 5 Monocarbonsäuren: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Pivalinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Acrylsäure, Propionsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Isocrotonsäure, Ölsäure, Elaidinsäure.

Die Veresterung mit Essigsäure, Valeriansäure oder Pivalinsäure ist bevorzugt.

- 10 Dicarbonsäuren: Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Muconsäure, Citraconsäure, Mesaconsäure.

Aromatische Carbonsäuren: Benzoesäure, Phthalsäure, Isophthalsäure, Terephthalsäure, Naphthoesäure, o-, m- und p-Toluylsäure, Hydratropasäure,

- 15 Atropasäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure.

Die Veresterung mit Benzoesäure ist bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen Ester der 9α -substituierten Estratriene weisen als Prodrugs Vorteile gegenüber den unveresterten Wirkstoffen hinsichtlich ihres

- 20 Applikationsmodus, ihrer Wirkungsart, Wirkungsstärke und Wirkungsdauer auf.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vorteile weisen insbesondere die erfindungsgemäßen Sulfamata der 9α -substituierten Estratriene auf.

- 25 Diesbezügliche Effekte wurden bereits bei anderen Steroid-Sulfamaten beschrieben (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395 - 403 (1995); Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575 - 589 (1998)).

- 30 In der vorliegenden Patentanmeldung werden Steroide, denen das 9α -substituierte Estra-1,3,5(10)-trien-Gerüst zugrunde liegt, zur Behandlung von Estrogenrezeptor β -vermittelten Störungen und Zuständen als selektive Estrogene beschrieben, die in vitro Dissoziation hinsichtlich ihrer Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus und die in vivo vorzugsweise eine Dissoziation hinsichtlich Ovar- im Vergleich zu

Uteruswirkung aufweisen. Die Verbindungen besitzen außerdem eine gewisse protektive Wirkung gegen hormondéfizienz bedingten Knochenmasseverlust.

5 Es wurde gefunden, dass 9 α -substituierten Estra-1,3,5(10)-triene gemäß allgemeiner Formel I als selektive Estrogene zur Behandlung verschiedener Zustände und Störungen geeignet sind, die durch einen höheren Gehalt an Estrogenrezeptor β als Estrogenrezeptor α im entsprechenden Zielgewebe oder -organ gekennzeichnet sind.

10 Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die nachstehend genannten
15 Indikationen.

Die hier beschriebenen neuen selektiven Estrogene können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit Gestagenen eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die
20 Kombination der selektiven Estrogene mit ER α -selektiven Antiestrogenen, die peripherselektiv wirksam sind, d.h. die die Bluthirnbarriere nicht passieren, sowie mit selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM). Die erfindungsgemäßen ER β -selektiven Verbindungen können insbesondere für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Fertilitätsstörungen, zur
25 Prävention und Therapie der Prostatahyperplasie, zur Prävention und Behandlung von hormondéfizienz bedingten Stimmungsschwankungen bei Frau und Mann sowie zur Anwendung in der Hormonersatztherapie (HRT) bei Mann und Frau verwendet werden.

30 Ein therapeutisches Produkt, enthaltend ein Estrogen und ein reines Antiestrogen für gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Anwendung für die selektive Estrogentherapie perimenopausaler oder postmenopausaler Zustände ist bereits in der EP-A 0 346 014 beschrieben.

Die Substanzen und die sie enthaltenden Pharmaka sind aufgrund ihrer Wirkungsdissoziation am Ovar im Vergleich zur Uteruswirkung besonders geeignet für die Behandlung bei chirurgisch, medikamentös oder anders
5 bedingter ovarieller Dysfunktion wie weibliche Infertilität zur Stimulierung der Follikulogenese zur alleinigen Behandlung im Sinne einer Fertilitätsverbesserung, zur Unterstützung der In vitro Fertilitätsbehandlung (IVF) in Verbindung mit einer in vivo Behandlung und zur Behandlung von ovariell bedingten Störungen im Alter ("späte Fertilität") sowie zur Behandlung von
10 hormondefizienz bedingten Beschwerden.

Die Substanzen sind auch zur Therapie ovarieller Erkrankungen wie Polycystisches Ovar Syndrom, POF (Premature Ovarian Failure)-Syndrom und Ovulationsstörungen geeignet.

15 Schließlich können die Verbindungen der allgemeinen Formel I in Verbindung mit Selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) bspw. Raloxifen verwendet werden, und zwar insbesondere zur Verwendung in der Hormonersatztherapie (HRT) und zur Behandlung gynäkologischer Störungen.

20 Auch als Einzelkomponente sind die Substanzen geeignet für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden insbesondere Hitzewallungen, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Inkontinenz, Vaginalatrophie und hormondefizienzbedingter Gemütskrankungen. Ebenso sind die Substanzen für die Hormonsubstitution und die Therapie von
25 hormondefizienz bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion geeignet.

Die Substanzen sind außerdem zur Prophylaxe gegen hormondefizienzbedingten Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur
30 Vorbeugung gegen Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, Bluthochdruck und zur Vorbeugung gegen hormondefizienzbedingte neurodegenerative Erkrankungen, wie

Alzheimersche Krankheit, sowie hormondefizienzbedingte Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit, einsetzbar.

- Weiterhin sind die Substanzen als Wirkstoff in Präparaten zur Behandlung von entzündlichen und Erkrankungen des Immunsystems, insbesondere
- 5 Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis, Multiples Sklerose, Lupus, Morbus Crohn und anderer entzündlicher Darmerkrankungen, entzündlicher Erkrankungen der Haut, wie Psoriasis, sowie zur Behandlung der Endometriose einsetzbar.

- Weiterhin sind die Substanzen wirksam gegen entzündliche Erkrankungen der
- 10 Atemwege, der Lunge und Bronchen, wie z.B. Asthma.

Das Medikament eignet sich zur Therapie und Prophylaxe estrogendefizienzbedingter Erkrankungen sowohl von Frauen als auch Männern.

- 15 Die Verbindungen sind bei Männern insbesondere geeignet zur Therapie von hormondefizienzbedingtem Knochenmasseverlust und Osteoporose, zur Vorbeugung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, Bluthochdruck und zur Vorbeugung gegen hormondefizienzbedingte neurodegenerative Erkrankungen, wie
- 20 Alzheimersche Krankheit, sowie hormondefizienzbedingte Beeinträchtigung von Gedächtnis- und Lernfähigkeit, einsetzbar, sowie zur Prevention und Therapie der Prostatahyperplasie geeignet.

- Die Substanzen können zur Prophylaxe und Therapie altersbedingter
- 25 Dysfunktionen oder Erkrankungen des Mannes eingesetzt werden. Insbesondere sind sie einsetzbar zur Prävention und Behandlung eines alterbedingten Abfalls von Androgenen, wie Testosteron und DHEA, sowie von Wachstumshormon.

- 30 Weiterhin ist das Medikament zur Behandlung von entzündlichen und Erkrankungen des Immunsystems, insbesondere Autoimmunerkrankungen beim Mann, wie z.B. Rheumatoide Arthritis, MS (Multiples Sklerose) und Morbus Crohn und andere entzündliche Darmerkrankungen, sowie entzündliche

Erkrankungen der Atemwege, der Lunge und der Bronchen einsetzbar. Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung
5 kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg - 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,04 µg/kg - 1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 8 g, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

10

Eine Dosisseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 2000 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I.

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

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

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

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw.

5 infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungs-

10 mittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungvernichters, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnussöl, Baumwollsaameöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines

15 Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, dass eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

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

20 zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B.

Pessare, Spiralen, IUSs, Mirena®) für die lokale Verabreichung eignen sich

25 verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden

30 die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02858).

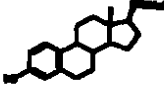
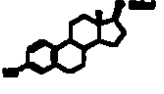
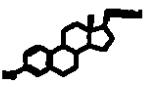
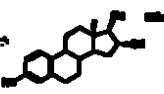
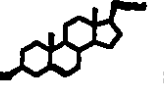
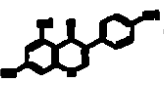
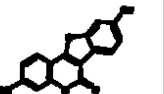
Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch mit Liposomen verkapselt werden.

5 Methoden

Estrogenrezeptorbindungsstudien:

- Die Bindungsaffinität der neuen selektiven Estrogene wurde in Konkurrenzexperimenten unter Verwendung von ^3H -Estradiol als Ligand an
- 10 Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von Testas et al. (1981) beschrieben, durchgeführt (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).
- 15 Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski (1985) beschrieben (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) mit einigen Modifikationen wie bei Fuhrmann et al. (1995) beschrieben (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51: 45-52).
- 20 Die hier beschriebenen Substanzen weisen höhere Bindungsaffinitäten zum Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zum Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf. Dabei wird davon ausgegangen, dass ER β gegenüber ER α in der Rattenprostata, im Rattenuterus ER α gegenüber ER β überwiegt. Tabelle 1 zeigt, dass das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor
- 25 qualitativ dem Quotienten der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen ER β und ER α von Ratte (nach Kulper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) entspricht (Tabelle 1).

Tabelle 1

Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	Rat uterus ER(RBA)	Rat prost. ER(RBA)	prost.E R/ uterusE R
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estron		60	37	0.6	3	2	0.8
17 α -Estradiol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5-Androsten- -diol		6	17	3	0.1	5	50
Genistein		5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1.3	24	18

*: zitiert aus: Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für 4 der erfindungsgemäßen 9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-Derivate (Verbindungen 1;2;4;5)

Tabelle 2

5

Verbindung	RBA Rattenuterus	RBA Rattenprostata
9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-3,16 α -diol (1)	1.2	100
9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-17F-3,16 α -diol (2)	2	200
9 α -Di-F-Vinyl-estra-1,3,5(10)-3,16 α -diol (4)	0.2	4
9 α -Di-F-Vinyl-estra-1,3,5(10)-13-Methyl-3,16 α -diol (5)	0.2	6

Die erfindungsgemäßen Verbindungen 1; 2; 4; 5 zeigen eine höhere Bindungsaffinität am Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als am
10 Estrogenrezeptor aus Rattenuterus.

Weiterhin wurde die Prädiaktivität des Prostata-ER versus Uterus-ER-Testsystems hinsichtlich gewebeselektiver Wirkung durch in vivo Untersuchungen bestätigt. Substanzen mit Präferenz für Prostata-ER sind in
15 vivo vorzugsweise hinsichtlich Ovar- und Uterus- sowie Hypophysenwirkung zugunsten der Wirkung am Ovar dissoziiert.

Untersuchungen zur Wirkungsdissoziation Ovar/ Uterus und Hypophyse

20 Die Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung auf das Uteruswachstum und die Ovulation (Indirekter Effekt durch Beeinflussung der Sekretion von Hypophysenhormonen) werden an adulten weiblichen Ratten (Körpergewicht 220-250 g) durchgeführt. Die Substanzen werden viermal an vier aufeinanderfolgenden Tagen subkutan appliziert. Die erste Applikation erfolgt im
25 Metestrus. Einen Tag nach der letzten Applikation erfolgt die Autopsie. Es wird

die Anzahl der Eizellen in der Tube (Effekt auf die Ovulation) sowie das Uterusgewicht bestimmt.

- 5 Während Estradiol eine dosisabhängige Ovulationshemmung und eine Erhöhung des Uterusgewichts mit einer ED_{50} von 0.004 mg/ kg Körpergewicht bewirkt, übt die erfindungsgemäße Substanz 1 bis zu einer Dosis von 0.4 mg/ kg Körpergewicht keinen Effekt auf Ovulation und Uterusgewicht aus.

Untersuchungen am Ovar:

- 10 Die Substanzen wurden *in vivo* an hypophysektomierten juvenilen Ratten geprüft. In einer Modifikation dieser operativen Methode wird den Tieren ein GnRH-Antagonisten appliziert. Es wird geprüft, ob die Substanz die Follikelproliferation¹ (Reifung) im Ovar stimuliert. Messparameter ist das Ovargewicht.
- 15 Jeweils fünf Tiere (Körpergewicht 40-50 g) werden den Behandlungsgruppen randomisiert zugeordnet. Die Tiere werden in Makrolonkäfigen in klimatisierten Räumen mit Lichtprogramm (10 h dunkel, 14 h hell) mit einer Standarddiät (Altromin) *ad libitum* ernährt und mit angesäuertem Leitungswasser getränkt. Für die s.c.-Applikation werden die Testsubstanz sowie die Kontrollsubstanz
- 20 (Estradiol E2) in Benzylbenzoat/Rizinusöl (1+4 v/v) gelöst.

- Die juvenilen weibliche Ratten werden entweder an Tag 0 hypophysektomiert und von Tag 1 bis Tag 4 mit Estradiol, der erfindungsgemäßen Verbindung 1 bzw. 2 oder mit einem Vehikel (Rizinusöl/Benzylbenzoat) subkutan behandelt
- 25 (Applikation 1x täglich). In der modifizierten Version der Methode bekommen die Tiere gleichzeitig mit der Verbindung 2 bzw. dem Vehikel und der Kontrollsubstanz Estradiol über vier Behandlungstage 0,5 mg/Tier/Tag Cetorelix verabreicht. In beiden Fällen werden die Tiere 24 h nach der letzten Applikation getötet und die Ovargewichte bestimmt.

- 30 0,5 mg/Tier/Tag der Verbindung 1 über 4 Tage subkutan appliziert bewirken bei hypophysektomierten Tieren eine vergleichbare Erhöhung des Ovargewichts

wie Estradiol mit einer Dosis von 0,1 mg/Tier/Tag. Das Vehikel bewirkt keinen Effekt.

Damit zeigt die erfindungsgemäße Substanz 1 eine Wirkungsdissoziation am
5 Ovar im Vergleich zur Uterus- und Hypophysenwirkung und ist aufgrund ihrer
follikelstimulierenden Wirkung hervorragend für die bevorzugte Indikation, die
Behandlung der weiblichen Infertilität, geeignet.

Bei den GnRH-Antagonist-behandelten Tieren zeigen bereits Konzentrationen
von 0,1 und 0,3 mg/Tier/Tag der Verbindung 2 am Ovar die gleiche Wirkung wie
10 die eingesetzte Dosis von 1mg/Tier/Tag Estradiol (Abb. 1). Selbst niedrigere
Dosierung (0,01, 0,03 mg/Tier/Tag) zeigen eine Ovarwirkung und können den
antagonistischen Effekt von Cetrorelix aufheben (Abb. 2).

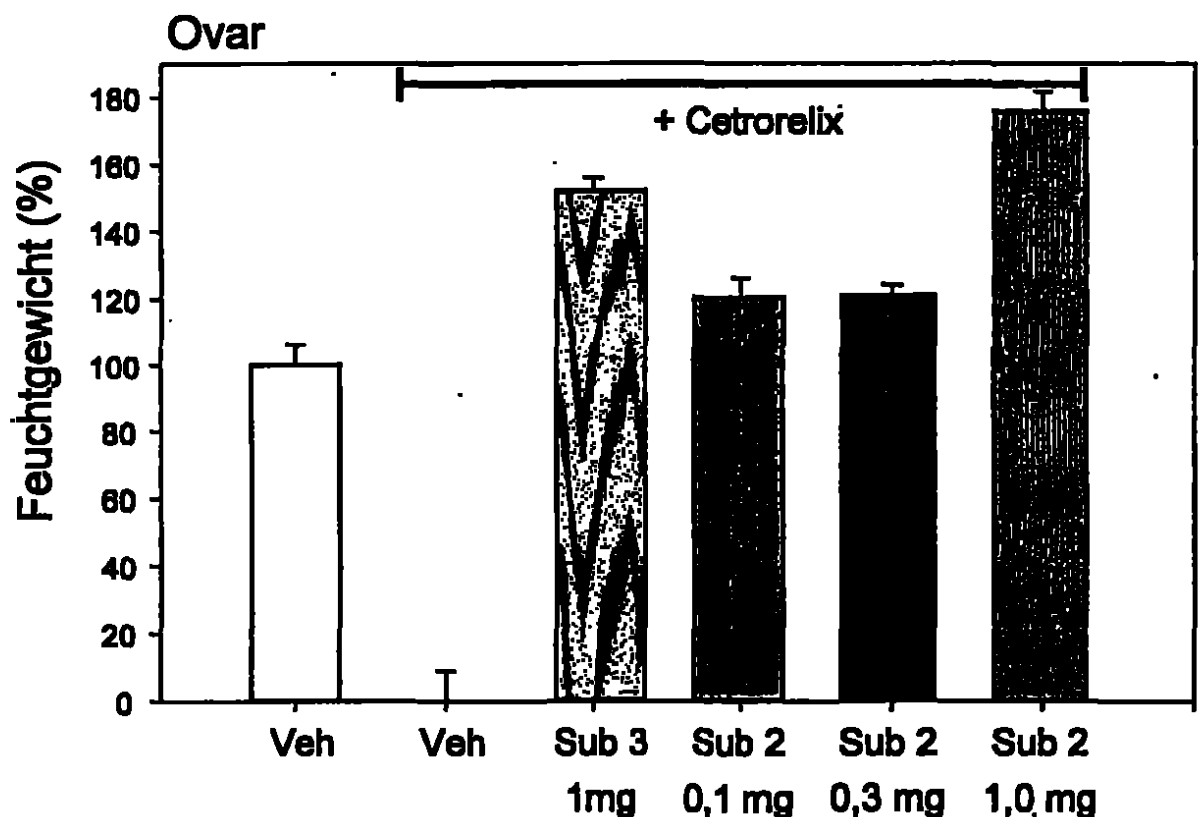


Abb. 1: Veränderung des Ovargewichts unter Einfluss eines GnRH-
15 Antagonisten bei der Behandlung mit Estradiol (Sub3) oder verschiedenen
Dosierungen der Verbindung 2

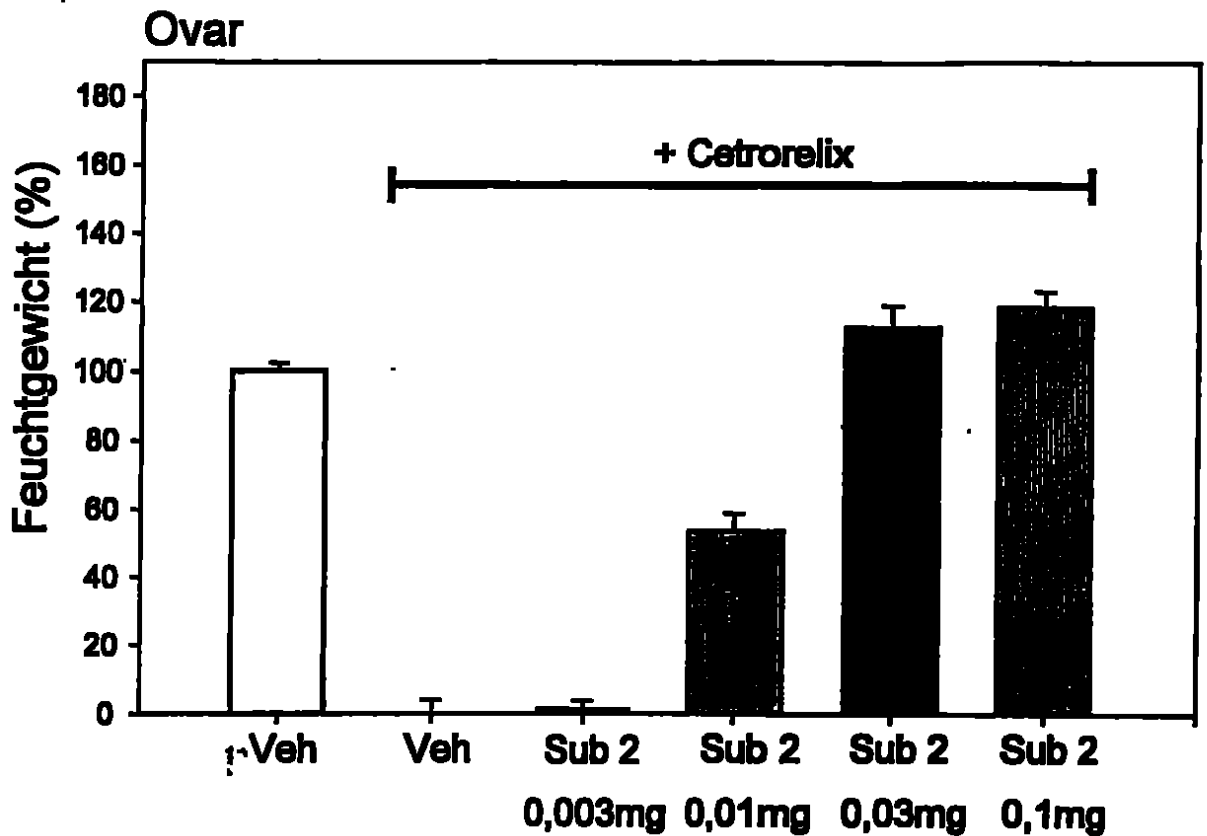


Abb. 2: Positiver Effekt der Verbindung 2 in niedrigen Dosierung auf das Ovargewicht während einer Kombinationsbehandlung mit dem GnRH-Antagonisten Cetorelix

- 5** Damit zeigt auch die erfindungsgemäße Substanz 2 eine deutlich positive Wirkung am Ovar, indem sie die Follikelanreifung stimuliert und deshalb ebenfalls für die Behandlung weiblicher Sub- oder Infertilität geeignet ist.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden vor allem zwei generell anwendbare Synthesestrategien verwendet.

Einerseits lassen sich insbesondere 3,16-geschützte Abkömmlinge der Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -diole, gegebenenfalls aber auch die freien Diole, für Modifikationen einzelner Positionen des Steroidgerüsts einsetzen.

Andererseits bieten entsprechend modifizierte Estronanaloga, die in großer Zahl auf bekannten Wegen [exemplarische Syntheseverfahren siehe J. Chem. Soc. Perk. 1, 1973, 2095 für C(9); Steroids 54, 1989, 71 für C(7)] erhalten werden können, durch Transposition der Sauerstofffunktionalität (Z. Chem. 1970, 221) von C(17) nach C(16) einen flexiblen Zugang zu den erfindungsgemäßen Verbindungen.

Für den Fall des 3-Methylethers erfolgt nach Überführung des Ketons in ein Sulfonylhydrazon, im einfachsten Falle durch Umsetzung mit Phenylsulfonylhydrazid, in einer Abbaureaktion die Bildung des C(16)-C(17)Olefins (Z. Chem. 1970, 10, 221ff; Liebig's Ann. Chem. 1981, 1973ff), an das in regio/ stereokontrollierter Weise Hypobromid angelagert wird. Reduktive Dehalogenierung und Entfernung der Schutzgruppe an C(3) ergeben den 16 β -Alkohol, der nach bekannten Methoden in das 16 α -Epimer überführt werden kann.

Eine weitere Variante für die Einführung der Hydroxylgruppe an C-Atom 16 besteht in der Hydroborierung der 16(17)-Doppelbindung mit sterisch anspruchsvollen Boranen. Von dieser Reaktion ist bekannt, dass sie zu 16-oxygenierten Produkten führt (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). Dem entsprechend ergibt die Umsetzung der Estra-1,3,5(10),16-tetraene mit beispielsweise 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan nach der Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid 16 α -Hydroxyestratriene. In untergeordnetem Maße werden bei dieser Reaktion die epimeren 16 β -Hydroxysterolide gebildet. Nach der Spaltung der 3-Methoxygruppe werden Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diole erhalten. Durch Inversion der Konfiguration an C-Atom 16, z.B. durch

Mitsunobu-Reaktion (Synthesis 1980,1) werden wiederum die 16 β -Hydroxyestratriene erhalten.

Für weitere Herstellungsmöglichkeiten der C(16)-C(17) olefinischen Zwischenstufe siehe auch DE 199 06 159 A1.

5

Die Einführung der Fluorsubstituenten erfolgt über nukleophile Substitutionsreaktionen von Hydroxylgruppen mit Fluoraminreagenzien (Org. React. 1974, 21, 158-173). Werden die Hydroxylgruppen zuvor in die entsprechenden Tosylate überführt, dann werden die fluorierten Verbindungen durch Umsetzung mit Tetra-n-butylammoniumfluorid erhalten (J. Chem. Res. (M) 1979, S. 4728-4755). Ebenfalls zugänglich sind Fluorverbindungen durch Reaktion der entsprechenden Alkohole mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) (US 3 976 691). Geminale¹ Difluorverbindungen werden beispielsweise durch Reaktion von Carbonylverbindungen mit Schwefeltetrafluorid (US 3 413 321) oder

10

15

Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) hergestellt (US 3 979 691).

Zur Synthese der erfindungsgemäßen 9 α -substituierten 17 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-3,16-diole werden 17-Oxo-estra-1,3,5(10)-triene in die 17,17-Difluorestra-1,3,5(10)-triene überführt (US 3 976 691). Die so zugänglichen 17,17-Difluorestra-1,3,5(10)-triene werden durch Behandlung mit Aluminiumoxid

20

in 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene umgewandelt (US 3 413 321). Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung der Fluorolefine besteht in der Umsetzung der entsprechenden Ketone mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) in Gegenwart polarer Katalysatoren, wie rauchender Schwefelsäure (US 4 212 815). Die Umsetzung der 17-Fluorestra-1,3,5(10),16-tetraene mit Boranen und

25

anschließende Oxidation mit alkalischem Wasserstoffperoxid liefert die 17 β -Fluorestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ole (Org. React. 1983, 13, 1-54).

Der Zugang zu den erfindungsgemäßen 9 α -Alkenyl- bzw. 9 α -Alkynyl-substituierten Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diolen erfolgt zunächst aus den in 3- und 16-Stellung geschützten 3,16-Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trienen. Durch Umsetzung mit Trimethylsilylcyanid in Anwesenheit von Lithiumperchlorat erfolgt die regio- und stereoselektive Einführung einer 9 α -Cyanogruppierung (Synlett, 1992, 821-2). Nach Abspaltung der Schutzgruppen wird die 9 α -

30

Cyanoverbindung durch Reduktion zunächst in eine 9 α -Formylverbindung und diese anschließend durch eine Wittig-Reaktion (Org. React. Vol.14, 270) in die 9 α -Alkenyl- bzw. 9 α -Alkynyl-substituierten Verbindung überführt.

- 5 Die erfindungsgemäßen Estratrien-Sulfamate sind in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden Hydroxy-Steroiden durch Veresterung mit Sulfamoylchloriden in Gegenwart einer Base zugänglich [Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710 - 717 (1996)].

- 10 Nachfolgende Acylierung der Sulfamatgruppe führt zu den erfindungsgemäßen (N-Acyl)sulfamaten. Für die (N-Acyl)sulfamate wurden bereits pharmakokinetische Vorteile nachgewiesen (vgl. DE 195 40 233 A1).

- Die regioselektive Veresterung von polyhydroxylierten Steroiden mit N-substituierten und N-unsubstituierten Sulfamoylchloriden erfolgt nach partiellem
15 Schutz derjenigen Hydroxylgruppen, die unverestert bleiben sollen. Als Schutzgruppen mit hierfür geeigneter selektiver Reaktivität haben sich Silylether erwiesen, da diese unter den Bedingungen der Sulfamatbildung stabil sind und die Sulfamatgruppe intakt bleibt, wenn der/ die Silylether zur Regenerierung der (restlichen) im Molekül noch enthaltenen Hydroxylgruppe(n) wieder abgespalten
20 werden (Steroids 61, 710 - 717 (1996)).

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Sulfamate mit einer zusätzlichen Hydroxylgruppe im Molekül ist auch dadurch möglich, dass man von geeigneten Hydroxy-Steroidketonen ausgeht. Zunächst werden, je nach Zielstellung, eine oder mehrere vorhandene Hydroxylgruppen einer Sulfamoylierung unterworfen.
25 Dann können die Sulfamatgruppen gegebenenfalls mit einem gewünschten Acylchlorid in Gegenwart einer Base in die betreffenden (N-Acyl)sulfamate überführt werden. Die nunmehr vorliegenden Oxosulfamate oder Oxo-(N-acyl)sulfamate werden durch Reduktion in die entsprechenden Hydroxysulfamate bzw. Hydroxy-(N-acyl)sulfamate umgewandelt (Steroids 61,
30 710 - 717 (1996)). Als geeignete Reduktionsmittel kommen Natriumborhydrid und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Frage.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Analog zum Aufbau der 9 α -Vinylgruppierung können unter Verwendung homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden.

- 5 Veretherung und/ oder Veresterung freier Hydroxygruppen erfolgen nach dem Fachmann gängigen Methoden.

1*

Beispiel 1**9 α -Vinylostra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****5 Stufe 1****9 α -Cyano-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl-acetat**

- Zu einer Suspension aus 2,13 g (6,49 mmol) 3-Methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl-acetat, 2,07 ml (16,54 mmol) Trimethylsilylcyanid und 0,14 g Lithiumperchlorat in 100 ml Methylenchlorid gibt man unter Rühren tropfenweise
10 eine Lösung von 2,21 g (9,73 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in 80 ml Methylenchlorid. Das Reaktionsgemisch färbt sich grün. Nach 1 Stunde Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird das Gemisch mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die abgetrennte organische Phase wäscht man mit Wasser und engt i.V. ein. Das Produktgemisch wird an
15 Kieselgel (Cyclohexan/Essigester, 6/1) chromatografiert. Man erhält 0,44 g (21 %) 9 α -Cyano-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl-acetat.

Stufe 2**9 α -Cyano-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl-acetat**

- 20 Zu einer Lösung aus 0,59 g (1,67 mmol) 9 α -Cyano-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl-acetat in 30 ml Acetonitril gibt man unter Rühren in einer Argonatmosphäre 7,51 g (50,1 mmol) Natriumiodid und 8,87 ml (70,14 mmol) Trimethylchlorsilan. Nach ca. 3 Stunden bei 60-70°C ist die Reaktion beendet. Die Reaktionslösung wird in Natriumhydrogensulfidlösung gegeben und mit
25 Essigester extrahiert. Die organische Phase wäscht man mehrmals mit Wasser, trocknet über MgSO₄ und engt i.V. bis zur Trockne ein. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester, 4/1) chromatografiert. Man erhält 0,43 g (76 %) Produkt.

30 Stufe 3**3,16 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-9 carbonitril**

Bei Raumtemperatur werden 0,43 g (1,27 mmol) 9 α -Cyano-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl-acetat mit 1,0 g (7,24 mmol) Kaliumkarbonat in 40 ml

Methanol (1 % Wasser) 2 Stunden gerührt. Anschließend destilliert man das Methanol i.V. ab und löst den organischen Rückstand in Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und eingengt. Man erhält 3,5 g (93 %) 9 α -Cyano-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

5

Stufe 4

3,16 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-9 carbaldehyd

Eine Suspension aus 100 mg (0,34 mmol) 3,16 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-9 carbonitril in 40 ml Toluol wird unter Rühren auf ca. -20°C abgekühlt. Nach
10 Zugabe von 0,9 ml (1,35 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid wird die Reaktion nach ca. 10 min mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, über Celite filtriert und das Filterhilfsmittel mit Essigester nachextrahiert. Die vereinigten
organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen. Durch Einengen der Lösung i.V. erhält man 84,6 mg eines hellgelben Schaumes. Das im Gemisch
15 enthaltene Produkt entspricht einer Ausbeute von ca. 52 % d.Th und wird ohne weitere chromatographische Aufarbeitung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe 5

9 α -Vinyloestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Unter Inertgasatmosphäre werden 3,1 g (7,9 mmol) Triphenylmethylphosphoniumiodid und 0,24 g (8 mmol) Natriumhydrid (80 %-ig in Paraffinöl) in
20 ml DMSO im Ultraschallbad bei ca. 55 °C zur Reaktion gebracht. Nach 10 min gibt man zur Lösung 80 mg (0,16 mmol, ca. 60 %-ig) 3,16 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-9 carbaldehyd und läßt das Gemisch noch 60 min bei ca. 55°C
25 im Ultraschallbad reagieren. Nach Zugabe von Wasser wird mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wäscht man mit Wasser und engt die organische Phase i. V. ein.

Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel; (Cyclohexan/Essigester, 2/1) und anschließende Umkristallisation aus
30 Chloroform gereinigt. Ausbeute: 24 mg (50 %). Schmelzpunkt 88 – 95 °C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,00 (s, 3-OH); 8,98 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,25 (dd, J = 17,2/10,5

Hz, $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$); 5,00 (dd, 10,5/1,9 Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 4,47 (d, 4,69 Hz, 16 α -OH); 4,45 (dd, 17,2/1,9 Hz, $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 4,24 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,69 (s, H-18)

5 Beispiel 2

9 α -Vinyl-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Stufe 1

- 10 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril
1.03 g (2,26 mmol) 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-18a-homo-estra-
1,3,5(10)-trien, 48,2 mg (0,45 mmol) Lithiumperchlorat und 0,71 ml (5,66 mmol)
Trimethylsilylcyanid werden in 10 ml Methylenchlorid (Molsieb) vorgelegt und
unter Inertgas auf ca. -70°C unter Rühren abgekühlt. Anschließend tropft man
15 0,77 g (3,39 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon gelöst in 65 ml
Methylenchlorid innerhalb von 1 Stunde zu. Nach ca. 1 Stunde (Erwärmung auf
Raumtemperatur) wird die Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung
versetzt und die Reaktionsprodukte mit Methylenchlorid extrahiert. Das durch
Einengen der organischen Phasen erhaltene Rohprodukt wird
20 chromatographisch gereinigt. Nach der Chromatographie an Kieselgel
(Cyclohexan/Essigester, 4/1) erhält man 0,74 g (68 % d.Th.) Produkt.

Stufe 2

3,16 α -Dihydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd

- 25 1,3 g (2,7 mmol) 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-
trien-9-carbonitril werden in 40 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur unter
Inertgas mit 7,2 ml (10,8 mmol) Diisobutylaluminiumhydridlösung (1,5 M in
Toluol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten gibt man zur
Reaktionslösung ein Gemisch von 30 ml Methanol und 5 ml verdünnter
30 Salzsäure (1/1). Die Reaktionslösung wird unter Vakuum eingeeengt und der
Rückstand in Essigester aufgenommen. Die erhaltene organische Phase
extrahiert man mit Wasser und wäscht mit Natriumhydrogencarbonatlösung.

Nach Trocknung der Lösung und Einengen unter Vakuum werden 0,73 g (86% d.Th.) gelbe Kristalle erhalten.

Stufe 3

5 *9 α -Vinyl-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol*

Unter Inertgasatmosphäre werden 13,7 g (34,8 mmol) Triphenylmethylphosphoniumjodid und 1,0 g (34,8 mmol) Natriumhydrid (ca. 80% auf Paraffinöl) in 80 ml DMSO im Ultraschallbad bei ca. 50°C zur Reaktion gebracht. Nach 30
10 Minuten gibt man 0,73 g (2,3 mmol) 3,16 α -Dihydroxy-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd gelöst in 10 ml DMSO zur Reaktionslösung und läßt das Gemisch weitere 60 Minuten im Ultraschallbad reagieren. Nach Zugabe von Wasser wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

15 Das Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester, 2/1) und Kristallisation aus Chloroform.

Ausbeute: 0,59 g (81% d.Th.) nach Chromatographie

Schmelzpunkt: 214 - 220 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,00 (s, 3-OH); 8,96 (d, J = 8,6 Hz, H-1);
20 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,29 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,00 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,48 (d, J = 4,7 Hz, 16 α -OH); 4,43 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,18 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a)

25

Beispiel 3

9 α -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

30 Stufe 1

3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril

Umsetzung von 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien analog zum Beispiel 1, Stufe 1 ergibt 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril Ausbeute: 58 % d.Th.

5

Stufe 2**3,16 α -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd**

Umsetzung von 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril analog zum Beispiel 1, Stufe 2 ergibt 3,16 α -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd;
Ausbeute: 83 % d.Th.

Stufe 3**9 α -(2,2-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

In einem inertisierten Reaktionskolben werden 1,5 ml Dimethoxyethan (Molsieb), 0,3 ml Pentan und 0,13 ml (0,77 mmol) Diethyl(difluormethyl)-phosphonat vorgelegt und auf ca. -75°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0,72 ml (1,07 mmol) *tert*-Butyllithium (1,5 M in Pentan) und 30 Minuten Reaktionszeit gibt man zur Reaktionslösung 0,14 g (0,31 mmol) 3,16 α -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd gelöst in einem Gemisch von 1,5 ml Dimethoxyethan / 0,3 ml Pentan. Die Reaktionslösung wird zur vollständigen Umsetzung bis zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe in gekühlte Ammoniumchloridlösung extrahiert man mit Essigester. Die organische Phase wird unter Vakuum eingengt, der Rückstand in 5 ml Methanol aufgenommen und mit 0,5 ml verdünnter Salzsäure (1 / 1) versetzt. Zur Reaktionslösung gibt man Essigester, wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung und engt unter Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester, 2/1) gereinigt.

Ausbeute: 22 mg (21 % d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,08 (s, 3-OH); 7,10 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,51 (dd, J = 8,6/2,3 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,3 Hz, H-4); 4,76 (dd, J = 25,4/10,9

Hz, $-\underline{\text{CH}}=\text{CF}_2$); 4,51 (d, $J = 4,69$ Hz, $16\alpha\text{-OH}$); 4,25 (m, $16\beta\text{-H}$); 2,68 (m, H-6); 0,68 (s, H-18)

5 Beispiel 4

9 α -(2',2'-Difluorvinyl)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Stufe 1

- 10 ***3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril***
 Umsetzung von ***3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien*** analog zum Beispiel 1, Stufe 1 ergibt ***3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril***;
 Ausbeute: 58 % d.Th. ;

15

Stufe 2

3,16 α -Dihydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd

- Umsetzung von ***3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril*** analog zum Beispiel 1, Stufe 2 ergibt ***3,16 α -Dihydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd***;
 Ausbeute: 87 % d.Th

Stufe 3

9 α -(2,2-Difluorvinyl)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

- Umsetzung von ***3,16 α -Dihydroxy-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd***;
 25 Reaktionsbedingungen und -durchführung sowie Molverhältnisse wie bei
 3. Stufe ***9 α -(2,2-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol***
 Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester, 2 / 1) und Kristallisation aus Essigester gereinigt.

Ausbeute: 12 % d.Th.

- 30 Schmelzpunkt: 225 – 232 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, TMS): 9,06 (s, 3-OH); 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,50 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,7$ Hz, H-4); 4,78 (dd, $J = 21,5/14,8$

Hz, $-\underline{\text{CH}}=\text{CF}_2$); 4,47 (d, $J = 4,50$ Hz, $16\alpha\text{-OH}$); 4,18 (m, $16\beta\text{-H}$); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, $J = 6,8$ Hz, H-18a)

5 Beispiel 5

17 β -Fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Stufe 1

- 10 **3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-17 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril**
Umsetzung von 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-17 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien analog zum Beispiel 2, Stufe 1 ergibt 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-17 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril;

- 15 **Ausbeute: 45 % d.Th.**

Stufe 2

3,16 α -Dihydroxy-17 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd

- Umsetzung von 3,16 α -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-17 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril analog zum Beispiel 2, Stufe 2 ergibt 3,16 α -Dihydroxy-17 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd;
- 20

Ausbeute: 83 % d.Th.

Stufe 3

- 25 **17 β -Fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

Umsetzung von 3,16 α -Dihydroxy-17 β -fluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd analog zum Beispiel 2, Stufe 3 ergibt 17 β -Fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol;

- Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Esslgester, 2 / 1) und Kristallisation aus Chloroform gereinigt.
- 30

Ausbeute: 51 % d.Th.

Schmelzpunkt: 94 - 98°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,02 (s, 3-OH); 6,97 (d, J = 8,2 Hz, H-1); 6,51 (dd, J = 8,2/2,7 Hz, H-2); 6,42 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,22 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,09 (d, J = 5,5 Hz, 16α-OH); 5,01 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,45 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,35 (dd, J = 55,1/4,7 Hz, H-17α); 4,11 (m, 16β-H); 2,68 (m, H-6); 0,79 (d, J = 1,9 Hz, H-18)

Beispiel 6

10 17,17-Difluor-9α-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Stufe 1

3,16α-Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-17,17-difluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril

15 Umsetzung von 3,16α-Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-17,17-difluor-estra-1,3,5(10)-trien analog zum Beispiel 2, Stufe 1 ergibt 3,16α-Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-17,17-difluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril;

Ausbeute: 46 % d.Th.

20

Stufe 2

3,16α-Dihydroxy-17,17-difluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd

Umsetzung von 3,16α-Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-17,17-difluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril analog zum Beispiel 2, Stufe 2 ergibt 3,16α-Dihydroxy-17,17-difluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd;

25

Ausbeute: 88 % d.Th.

Stufe 3

30 17,17-Difluor-9α-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Umsetzung von 3,16α-Dihydroxy-17,17-difluor-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd analog zum Beispiel 2, Stufe 3 ergibt 17,17-Difluor-9α-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol;

Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester, 2 / 1) und Kristallisation aus Chloroform gereinigt.

Ausbeute: 75 % d.Th.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,63 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,54 (d, $J = 2,7$ Hz, H-4); 6,23 (dd, $J = 17,2/10,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,08 (dd, $J = 10,5/1,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,48 (dd, $J = 17,2/1,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,44 (m, $16\beta\text{-H}$); 2,79 (m, H-6); 0,95 (d, $J = 1,9$ Hz, H-18)

10

Beispiel 7

9α -(Hex-1'-enyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

15 Stufe 1

$3,16\alpha$ -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril

Umsetzung von $3,16\alpha$ -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien analog zum Beispiel 2, Stufe 1 ergibt $3,16\alpha$ -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril;

- 20 Ausbeute: 61 % d.Th.

Stufe 2

$3,16\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd

- 25 Umsetzung von $3,16\alpha$ -Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril analog zum Beispiel 2, Stufe 2 ergibt $3,16\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd;

Ausbeute: 87 % d.Th.

Stufe 3

- 30 **9α -(Hex-1-enyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

In einem inertisierten Reaktionskolben werden 8,68 g (20 mmol) Pentyltriphenylphosphoniumbromid + Natriumamid (1g enthalten 2,3 mmol Pentyltriphenylphosphoniumbromid), 0,2 g (0,67 mmol) $3,16\alpha$ -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-

8-carbaldehyd und 30 ml DMSO vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird ca. 2 Stunden im Ultraschallbad bei 60°C behandelt. Nach vollständiger Umsetzung gibt man Wasser zur Reaktionslösung. Isoliert wird das Rohprodukt durch Extraktion mit Essigester, Waschen der organischen Phase mit Wasser und
 5 Einengen bis zur Trockne.

Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester, 1 / 1) und Kristallisation aus Essigester gereinigt.

Ausbeute: 0,18 g (75 % d.Th.) nach Chromatographie

Schmelzpunkt: 166 – 168 °C

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 8,97 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 5,73 (d, J = 12,5 Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,20 (dt, J = 12,5/7,4 Hz, -CH=CH-CH₂-); 4,48 (d, J = 4,7 Hz, 16α-OH); 4,24 (m, 16β-H); 2,68 (m, H-6); 0,68 (t, J = 7,0 Hz, CH₂-CH₂-); 0,66 (s, H-18)

15

Beispiel 8

9α-(But-1'-enyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

20

Stufe 1

3,16α-Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril

Umsetzung von 3,16α-Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien analog zum Beispiel 2, Stufe 1 ergibt 3,16α-Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-
 25 1,3,5(10)-trien-9-carbonitril;

Ausbeute: 52 % d.Th.

Stufe 2

3,16α-Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd

30 Umsetzung von 3,16α-Bis[(perhydropyran-2-yl)oxy]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitril analog zum Beispiel 2, Stufe 2 ergibt 3,16α-Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd;

Ausbeute: 87 % d.Th.

Stufe 3**9 α -(But-1-enyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

In einem inertisierten Reaktionskolben werden 8,68 g (20 mmol) Propyltriphenylphosphoniumbromid + Natriumamid (1g enthalten 2,3 mmol Propyltriphenylphosphoniumbromid), 0,2 g (0,67 mmol) 3,16 α -Dihydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehyd und 30 ml DMSO vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird ca. 2 Stunden im Ultraschallbad bei 60°C behandelt. Nach vollständiger Umsetzung gibt man Wasser zur Reaktionslösung. Isoliert wird das Rohprodukt durch Extraktion mit Essigester, Waschen der organischen Phase mit Wasser und Einengen bis zur Trockne.

Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester, 1 / 1) gereinigt.

Ausbeute: 0,18 g (73 % d.Th.) nach Chromatographie

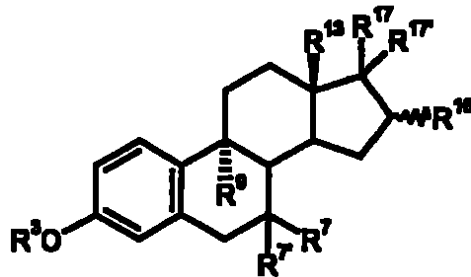
Schmelzpunkt: 140 – 148 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 8,98 (s, 3-OH); 7,09 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 5,70 (d, J = 12,5 Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,19 (dt, J = 12,5/7,4 Hz, -CH=CH-CH₂-); 4,47 (d, J = 4,7 Hz, 16 α -OH); 4,24 (m, 16 β -H); 2,66 (m, H-6); 0,66 (s, H-18); 0,57 (t, J = 7,2 Hz, CH₂-CH₂-)

Patentansprüche

1. 9 α -substituierte Estra-1,3,5(10)-trinderivate der allgemeinen Formel I

5



12

(I)

worin die Reste R³, R⁷, R⁷, R⁹, R¹⁵, R¹⁶ sowie R¹⁷ und R¹⁷ unabhängig voneinander folgende Bedeutung besitzen:

10

R³ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe R¹⁸, worin

R¹⁸ ein gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe, ein gegebenenfalls substituierter Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest, ein Acylrest COR¹⁹, worin R¹⁹ ein gegebenenfalls substituierter, gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenerter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, oder

15

20

R¹⁸ eine Gruppe R²⁰SO₂- bedeutet, worin

R²⁰ eine R²¹R²²N - Gruppe ist, wobei R²¹ und R²² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₈ - Alkylrest, eine Gruppe C(O)R²³, worin R²³ einen gegebenenfalls substituierten, gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder bis zu dreifach

25

5 ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C_4-C_{16} -Cycloalkylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder

10 einen Morpholinorest, bedeuten,

R^7 und R^7 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom,

R^9 ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriert sein kann, oder ein Ethinyl- oder Prop-1-Inylrest

15

R^{13} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,

R^{16} eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $R^{16}O-$, $R^{20}SO_2-$ oder $OC(O)R^{23}$ mit R^{16} , R^{20} und R^{23} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung,

20

R^{17} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R^3 ein Wasserstoffatom ist.

25

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin R^7 ein Wasserstoffatom oder ein α -ständiges Fluoratom, R^9 eine Vinyl-, Ethinyl- oder Prop-1-Inylgruppe, R^{16} eine Hydroxygruppe und R^{17} ein Wasserstoffatom oder ein α -ständiges Fluoratom ist.

30

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin R^{18} für eine Gruppe $R^{18}-O-$ oder $R^{18}SO_2-O-$ mit R^{18} und R^{19} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung steht.
5. Estratriene der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2, nämlich:
- 9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
- 9 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
- 18 α -Homo-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
- 18 α -Homo-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
- 10 3-Methoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
- 9 α -Allyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
- 18 α -Homo-3-methoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
- 18 α -Homo-9 α -allyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
- 9 α -(2',2'-Difluorvinyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
- 15 9 α -(2',2'-Difluorvinyl)-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
- 16 α -Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-sulfamat
- 9 α -Allyl-16 α -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-sulfamat
- 18 α -Homo-16 α -hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-sulfamat
- 18 α -Homo-9 α -allyl-16 α -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-sulfamat
- 20 9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyl-disulfamat
- 9 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyl-disulfamat
- 18 α -Homo-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyl-disulfamat
- 18 α -Homo-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diyl-disulfamat
- 16 α -Hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-(N-acetyl)-sulfamat
- 25 9 α -Allyl-16 α -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-(N-acetyl)-sulfamat
- 18 α -Homo-16 α -hydroxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-(N-acetyl)-sulfamat
- 18 α -Homo-9 α -allyl-16 α -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3yl-(N-acetyl)-sulfamat
- 30 9 α -(Prop-(Z)-enyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
- 9 α -(n-Propyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

- 9 α -Ethinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetat
 18a-Homo-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetat
 16 α -Valeroyloxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 5 16 α -Acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 18a-Homo-16 α -acetoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 7 α -Fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -Fluor-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 17 β -Fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 10 17 β -Fluor-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-7 α -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-7 α -fluor-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-17 β -fluor-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-Homo-17 β -fluor-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 15
6. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
- 20 7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß der voranstehenden Ansprüche 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur Behandlung estrogendefizienzbedingter Krankheiten und Zustände bei der Frau und beim Mann.
- 25
9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von peri- und postmenopausalen Beschwerden.
10. Verwendung nach Anspruch 7 für die in vitro Behandlung der weiblichen Infertilität.
- 30

11. Verwendung nach Anspruch 7 für die in vivo Behandlung der weiblichen Infertilität.
12. Verwendung nach Anspruch 7 für die Therapie von hormondenzien bedingten Beschwerden bei chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarialer Dysfunktion.
13. Verwendung nach Anspruch 7 für die Hormonersatz-Therapie (HRT).
14. Verwendung nach Anspruch 13 in Kombination mit Selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM), beispielsweise Raloxifen.
15. Verwendung nach Anspruch 7 zur Prophylaxe und Therapie eines hormondenzienbedingten Knochenmasseverlustes.
16. Verwendung nach Anspruch 7 zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.
17. Verwendung nach Anspruch 7 zur Prophylaxe und Therapie von Herz-Kreislauf-erkrankungen.
18. Verwendung nach Anspruch 7 zur Prävention und Behandlung der Prostatahyperplasie.
19. Verwendung nach Anspruch 18 in Kombination mit Antiestrogenen und selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) zur Prophylaxe und Therapie der Prostatahyperplasie.
20. Verwendung nach Anspruch 7 zur Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems.

21. Verwendung nach Anspruch 20 zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen.

22. Verwendung nach Anspruch 21 zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis.

5

23. Verwendung nach Anspruch 21 zur Behandlung der Multiplen Sklerose.

1*

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Patente

21. Juli 2004

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
52344AWO		
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP 03/06172✓	11/06/2003	11/06/2002
Anmelder		
SCHERING 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** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

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

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

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

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

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

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

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

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

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

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

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06172

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07J1/00 A61P15/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 199 06 159 A (SCHERING AG) 10. August 2000 (2000-08-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-23
A	US 3 960 841 A (NISHINO YUKISHIGE ET AL) 1. Juni 1976 (1976-06-01) das ganze Dokument	1-23



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

** Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Juli 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

21/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06172

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19906159 A	10-08-2000	DE 19906159 A1	10-08-2000
		AU 2909500 A	29-08-2000
		BG 105804 A	29-03-2002
		BR 0008076 A	05-02-2002
		CA 2359660 A1	17-08-2000
		CN 1346364 T	24-04-2002
		CZ 20012843 A3	16-01-2002
		EE 200100412 A	16-12-2002
		WO 0047603 A2	17-08-2000
		EP 1144431 A2	17-10-2001
		HU 0200055 A2	29-05-2002
		JP 2002536455 T	29-10-2002
		NO 20013860 A	08-10-2001
		NZ 513409 A	27-02-2004
		PL 350360 A1	02-12-2002
		SK 11302001 A3	07-01-2002
US 3960841 A	01-06-1976	DE 2336432 A1	30-01-1975
		BE 817596 A1	13-01-1975
		CH 609706 A5	15-03-1979
		DD 114257 A5	20-07-1975
		DD 113754 A5	20-06-1975
		DD 115658 A5	12-10-1975
		DK 367774 A ,B,	17-03-1975
		FR 2236506 A1	07-02-1975
		GB 1479362 A	13-07-1977
		JP 50047966 A	28-04-1975
		NL 7409497 A	15-01-1975

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

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

Referencia del solicitante o del agente 52344AWO	PROCEDER	Ver notificación del envío del informe de búsqueda internacional (formulario PCT/ISA/220), así como, en tanto corresponda, el siguiente punto 5.
Referencia Internacional PCT/EP 03/06172	Fecha de presentación Internacional 11/06/2003	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 11/06/2002
°Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 3 hojas.

- ☒ Se adjunta también una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionado en este informe

1. Fundamentos del Informe

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo, en tanto no se indique otra cosa en este punto, en el idioma en que se basa la solicitud internacional presentada.

- ☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional suministrada a este organismo (regla 23.1 b)).

- b. Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, la búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre el protocolo de secuencias que

- ☐ está contenido en forma escrita en la solicitud internacional.
☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.
☐ fue suministrado posteriormente ante el organismo por escrito.
☐ fue suministrado posteriormente ante el organismo en forma legible por computadora.
☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia suministrado posteriormente no supera el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.
☐ se presentó la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computadora se corresponden con el protocolo de secuencias suministrado por escrito.

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

3. ☐ Falta de uniformidad de la invención (ver campo II).

4. Con respecto al título de la invención,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al resumen,

- ☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo de acuerdo con la regla 38.2 b), tal como aparece en el campo III. El solicitante puede presentar una posición ante este organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. La figura de las ilustraciones a ser publicada con el resumen es la figura N° _____

- ☐ como es sugerida el solicitante ☐ ninguno de los dibujos
☐ porque el solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 03/06172

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPK7 C07J1/00 A61P15/00

Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

IPK7 C07J

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS ESENCIALES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
A	DE 199 06 159 A (SCHERING AG) 10 de agosto de 2000 (2000-08-10) Mencionado en la solicitud Todo el documento	1 - 23
A	US 3 960 841 A (NISHINO YUKISHIGE ET AL.) 1 de Junio de 1976 (1976-06-01) Todo el documento	1 - 23

☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo

"A"	Categorías particulares de publicaciones indicadas publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T"	publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X"	publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y"	publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"&"	publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
12 de julio de 2004	21/07/2004
Nombre y Código Postal del Organismo de Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes.P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Fritz, M

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional
PCT/p 03/06172

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
DE 199 06 159 A	10-08-2000	DE 19906159 A1	10-08-2000
		AU 2909500 A	29-08-2000
		BG 105804 A	29-03-2002
		BR 0008076 A	05-02-2002
		CA 2359660 A1	17-08-2000
		CN 1346364 T	24-04-2002
		CZ 20012843 A3	16-01-2002
		EE 200100412 A	16-12-2002
		WO 0047603 A2	17-08-2000
		EP 1144431 A2	17-10-2001
		HU 0200055 A2	29-05-2002
		JP 2002536455 T	29-10-2002
		NO 20013860 A	08-10-2001
		NZ 513409 A	27-02-2004
		PL 350360 A1	02-12-2002
		SK 11302001 A3	07-01-2002
Us 3960841 A	01-06-1976	DE 2336432 A1	30-01-1975
		BE 817596 A1	13-01-1975
		CH 609706 A5	15-03-1979
		DD 114257 A5	20-07-1975
		DD 113754 A5	20-06-1975
		DD 115658 A5	12-10-1975
		DK 367774 A,B	17-03-1975
		FR 2236506 A1	07-02-1975
		GB 1479362 A	13-07-1977
		JP 50047966 A	28-04-1975
		NL 7409497 A	15-01-1975

Estratrienos 9-alfa-sustituidos como estrógenos de eficacia selectiva

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos como ingredientes activos farmacéuticos que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo* un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero, a su preparación, a su aplicación terapéutica y a formas farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

En el caso de los compuestos químicos se trata de nuevos estrógenos esteroides selectivos de tejidos.

Antecedentes de la invención

La eficacia de los estrógenos en el tratamiento de síntomas originados por deficiencia hormonal como sofocación, atrofia de los órganos blanco de los estrógenos e incontinencia, así como la aplicación exitosa de terapias con estrógenos para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres peri y posmenopáusicas, está bien documentada y goza de aceptación general (Grady et al., 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Asimismo está bien documentado el hecho de que la terapia de reemplazo con estrógenos en mujeres posmenopáusicas o en mujeres con disfunción ovárica de otro origen reduce el riesgo de enfermedades cardiocirculatorias respecto de las mujeres no tratadas con estrógenos (Grady et al., loc. cit.).

En la terapia de reemplazo con estrógenos u hormonas convencional (*Hormone Replacement Therapy* = HRT) se aplican estrógenos naturales como estradiol y estrógenos conjugados de orina de caballo ya sea solos o en combinación con un gestágeno. En lugar de los estrógenos naturales también pueden utilizarse derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el valerato de 17 β -estradiol.

Debido al efecto estimulante de los estrógenos usados sobre el endometrio, que produce un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap, S., 1992, *Am J Obstet Gynecol* 166: 1986-1992), se aplican con preferencia en la terapia de reemplazo hormonal preparados combinados de estrógeno/gestágeno. El componente gestágeno en la combinación estrógeno/gestágeno evita una hipertrofia del endometrio, sin embargo, también está ligada con la combinación con contenido de gestágeno la presencia de hemorragias intermenstruales no deseadas.

Los estrógenos selectivos representan una alternativa más novedosa para los preparados combinados de estrógeno/gestágeno. Hasta ahora se entiende por estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan en forma de estrógenos sobre el cerebro, los huesos y el sistema vascular debido a su efecto parcial antiuterotrófico (es decir, antiestrogénico), pero no en forma proliferativa sobre el endometrio.

Una clase de sustancias que satisfacen el perfil desea-

do de un estrógeno selectivo en forma parcial son los llamados "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant, 1995, DNAP 8 (9): 531-539). En este caso se trata de agonistas parciales del subtipo de receptores de estrógenos 'ER α '. Sin embargo, este tipo de sustancias es ineficaz en cuanto a la terapia de trastornos posmenopáusicos agudos como, por ejemplo, las sofocaciones. Como ejemplo de un SERM se hace mención del raloxifeno introducido hace poco tiempo para la indicación osteoporosis.

La DE-A-19906159 describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos en comparación con el útero, su producción, su utilización terapéutica y formas de administración farmacéutica que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos se tratan 16 α - y 16 β -hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que portan sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como una o más dobles ligaduras describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos

en comparación con el útero y/o efectos marcados con respecto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador de 5HT_{2a}. La invención también se refiere a la producción y a la utilización terapéutica de estos compuestos y a la administración farmacéutica de formas que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos son 16-alfa- y 16-beta-hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que pueden portar otros sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como presentar una o más dobles ligaduras adicionales en los anillos B, C y D.

Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en la mujer, frecuentemente ocasionado por disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen, se abren nuevas posibilidades terapéuticas mediante la aplicación de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad *in vitro* es un procedimiento establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para el tratamiento de infertilidad de origen ovárico con gonadotropinas exógenas. Administrando gonadotropinas como FSH (FSH = *Follikel Stimulierendes Hormon*, 'hormona estimulante de los folículos) debe provocarse una estimulación de los ovarios para posibilitar una sana maduración de los folículos.

El folículo es la unidad funcional del ovario y tiene dos funciones: aloja a los oocitos y les proporciona la posibilidad de crecimiento y maduración. La foliculogénesis

comprende el desarrollo de un folículo ovárico desde el estadio primordial hasta un folículo antral en permanente aumento de tamaño, que representa el último estadio previo a la ovulación. Sólo un folículo antral de óptimo desarrollo puede liberar un óvulo maduro a través de la ovulación.

Las pacientes con infertilidad de origen ovárico (PCOS = *Syndrom der Polycystischen Ovarien*, 'síndrome de ovarios poliquísticos) padecen de una maduración folicular perturbada que está ligada tanto con trastornos hormonales y ovulatorios como con óvulos insuficientemente maduros. La cantidad de folículos primarios y secundarios es, en este caso, unas dos veces más grande que en el ovario normal (Hughesden et al., *Obstet. Gynecol. Survey* 37, 1982, pág. 59-77).

Hay indicios de que los estadios de desarrollo tempranos de la foliculogénesis (implica el desarrollo del folículo primordial hasta el folículo antral) son independientes de las gonadotropinas. No queda claro cuán grande es la influencia de factores paracrinos y autocrinos conocidos sobre la foliculogénesis temprana (Elvin et al., *Mol. Cell Endocrinol.* 13, 1999, pág. 1035-1048; McNatty et al., *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 54, 1999, pág. 3-16).

Las gonadotropinas como la FSH participan principalmente en los últimos estadios de desarrollo de la foliculogénesis de la maduración folicular, es decir, en el desarrollo desde el folículo antral temprano hasta un folículo maduro

capaz de ovular.

La infertilidad *in vivo* e *in vitro* se trata preferentemente con gonadotropinas (FSH y antiestrógenos) (White et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 1996, pág. 3821-3824). En el caso del tratamiento de la fertilidad *in vitro* se extraen oocitos de los folículos antrales preovulatorios, para dejarlos madurar *in vitro* en un óvulo capaz de ser fecundado. Luego de la fecundación y el desarrollo preembrional se implantan uno a tres embriones en el útero de la mujer.

El tratamiento con gonadotropinas exógenas está acompañado en varios aspectos de numerosos riesgos y efectos colaterales. El mayor riesgo consiste en una hiperestimulación de los ovarios que puede representar en casos graves un peligro serio de vida (OHSS = *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, 'síndrome de hiperestimulación ovárica'). Otros efectos colaterales son los altos costos del tratamiento de la fertilidad *in vitro*, que corren por cuenta de las parejas. Los efectos colaterales negativos como aumento de peso, hinchazón, náuseas, vómitos y un riesgo prolongado de enfermarse de cáncer hasta ahora desconocido, se atribuyen al tratamiento con gonadotropinas.

Un método para evitar las desventajas y los riesgos mencionados consiste en provocar la maduración y la estimulación del crecimiento folicular en caso de infertilidad ovárica *in vivo* con ingredientes activos apropiados, antes

de comenzar con un tratamiento con gonadotropinas exógenas.

Receptor de estrógenos beta (ER β)

Hace algunos años se descubrió el receptor de estrógenos β (ER β) como segundo subtipo de receptores de estrógenos (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). El modelo de expresión del ER β se distingue del de ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). De esta manera, el ER β prepondera sobre el ER α en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata prepondera el ER α respecto del ER β . En los ovarios se hallaron las mayores concentraciones de ARNm de ER β (Couse et al., Endocrinology 138, 1997, pág. 4612-4613).

Otros sistemas de órganos con una expresión de ER β comparativamente alta comprenden los huesos (Onoe Y. et al., 1997, Endocrinology 138: 4509-4512), el sistema vascular (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), el tracto urogenital (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thompson 1997, BBRC 240: 478-483), así como los testículos (Mosselmann, S. et al. 1996, FEBS Lett. 392, 49-53), incluyendo los espermatozoides (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). La distribución tisular hace suponer que los estrógenos regulan las funciones orgánicas a través del ER β .

El hecho de que el ER β sea funcional en este sentido también resulta de investigaciones en ratones knockout ER α (ERKO) o ER β (β ERKO): la ovariectomía provoca la pérdida de masa ósea en los ratones ERKO, que puede ser eliminada por sustitución de estrógenos (Kimbro et al. 1998, Abstract OR⁷-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Asimismo, el estradiol inhibe en los vasos sanguíneos de ratones ERKO hembras la proliferación de las células vasculares y de la musculatura lisa (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Estos efectos de protección del estradiol se producen probablemente en el ratón ERKO a través del ER β .

Se confirmó que el ER α y el ER β actúan funcionalmente distinto luego de la exitosa producción de ratones α ERKO y β ERKO. Conforme a ello, el ER α desempeña un papel importante en el útero adulto, en los tejidos de las glándulas mamarias, en la regulación negativa de la actividad gonadotrópica, mientras que el ER β está ligado principalmente a los procesos de la fisiología ovárica, sobre todo la foliculogénesis y la ovulación (Couse et al., Endocrine Reviews 20, 1999, pág. 358-417).

Algunas observaciones en ratones β ERKO proporcionan un indicio de una función de ER β en la próstata y la vejiga: en ratones machos mayores aparecen síntomas de hiperplasia de próstata y vejiga (Krege JH et al., 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Además, ratones ERKO hembras (Lubahn DB et

al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90: 11162-11166) y machos (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) y ratones β ERKO hembras (Krege JH, 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682) presentan trastornos en la fertilidad. De esta manera se documenta la importante función de los estrógenos en cuanto a la conservación de la función testicular y ovárica, así como la fertilidad.

Podría lograrse una acción selectiva de estrógenos sobre determinados órganos diana debido a la diversa distribución de tejidos o de órganos de ambos subtipos de ER a través de los ligandos específicos del subtipo. Las sustancias con preferencia por el ER β en comparación el ER α en el ensayo de unión de receptores *in vitro* fueron descritas por Kuiper et al. (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Hasta ahora no se ha demostrado una acción selectiva de ligandos de receptores estrogénicos específicos del subtipo sobre parámetros *in vivo* sensibles a los estrógenos.

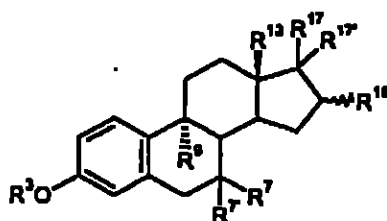
El objeto de la presente invención consiste en poner a disposición compuestos que presentan *in vitro* una disociación en cuanto a la unión a preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata. Los compuestos deben presentar *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógenos de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógenos de útero de rata.

Los compuestos específicos de ER β deben provocar *in vi-*

vo un efecto de profertilidad en el ovario. Al mismo tiempo, los compuestos deben presentar una disociación en cuanto a la acción sobre el ovario respecto del útero. Los compuestos de la invención deben poseer cierta acción de protección contra la pérdida de masa ósea producida por la deficiencia hormonal en comparación con la acción estimulante del útero.

En un sentido más amplio, por medio de la presente invención debe ponerse a disposición una relación de estructura-efecto que permite la obtención de compuestos que poseen el perfil farmacológico antes formulado. Los compuestos de la invención deben producir en caso de infertilidad ovárica en el ovario una mejora de la fertilidad con una menor acción simultánea en el útero.

De acuerdo con la invención, el presente objeto se soluciona por medio de la preparación de derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



donde los radicales R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde

R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, C_{1-8} monalquil- C_{1-8} o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, C_{1-20} -acilo, o grupos aciloxi- C_{1-20} - como sustituyentes, un radical acilo COR^{19} , donde R^{19} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R^{18} es un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo- C_{1-5} -, un grupo $C(O)R^{23}$, donde R^{23} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramifi-

cada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical C_{1-20} -cicloalquilalquilo con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, C_{1-8} -monalquil o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C_{1-20} , o grupos aciloxi- C_{1-20} - como sustituyentes, o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,

R' y R'' son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-

geno,

R^9 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-inilo,

R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,

R^{16} es un grupo hidroxilo o un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el correspondiente significado indicado en R^3 ,

R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

R^{16} puede estar, en cada caso, en la posición α o β .

Según una variante de la invención, se prefieren los derivados de gonatrieno, donde R^7 y $R^{7'}$ son un átomo de hidrógeno, R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un grupo hidroxilo y R^{17} y $R^{17'}$ son, en cada caso, un átomo de hidrógeno.

Además, se prefieren las siguientes combinaciones de sustitución de halógeno, con preferencia flúor, en el átomo de C 7 y 17: 7-mono o 7-di y R^{17} y $R^{17'}$ en cada caso un hidrógeno, 17-mono o 17-di y R^7 y $R^{7'}$ en cada caso un hidrógeno y 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di. La posición 7α o 17β se prefiere en los compuestos monofluorados.

Otra variante de la invención prevé, en especial, aquellos compuestos, donde R^{16} es un grupo $R^{18}O-$ o $R^{20}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{20} con el significado indicado en R^3 .

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los siguientes compuestos:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-disulfamato

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-disulfamato

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-

disulfamato

18a-homo-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-

disulfamato

16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-
sulfamato

9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-
sulfamato

18a-homo-16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-
acetil)-sulfamato

18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-
acetil)-sulfamato

9α-(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-(n-propil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

16α-valeroiloxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18α-homo-16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

7α-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fluoro-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

17β-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

17β-fluoro-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fluoro-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Las demás posibilidades de realización de la presente invención resultan de las subreivindicaciones.

El radical hidrocarburo R¹⁸ es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo.

Los grupos alcoxi OR¹⁸ en los compuestos de la fórmula general I pueden contener en cada caso 1 a 6 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi.

Los representantes para los radicales alquilo C₁-C₅ R²¹ y R²² son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo.

Como representantes de radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada R²³ con 1 a 10 átomos de carbono como máximo pueden mencionarse, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo y decilo; se prefieren el metilo, el etilo, el propilo y el isopropilo.

Como grupo cicloalquilo C₃-C₇ debe mencionarse un grupo ciclopropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo o -heptilo.

Un grupo cicloalquilalquilo C₄-C₁₅ presenta 3 a 7 átomos

de carbono en la parte cicloalquilo; los representantes típicos son los grupos cicloalquilo recién mencionados. La parte alquilo presenta hasta 8 átomos de carbono.

Como ejemplos para un radical cicloalquilalquilo C_4-C_{15} se mencionan el grupo ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilpropilo, etc.

En el caso de un radical arilo se trata, en el sentido de la presente invención, de un radical fenilo, 1- o 2-naftilo; se prefiere el radical fenilo.

El arilo siempre comprende un radical heteroarilo. Los ejemplos de un radical heteroarilo son el radical 2-, 3- o 4-piridinilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo o 3- o 4-piridazinilo.

Como sustituyentes que pueden estar presentes en un radical arilo o heteroarilo, son, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, amino, mono(alquil C_{1-8})- o di(alquil C_{1-8})amino, donde ambos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C_1-C_{20} o aciloxi C_1-C_{20} .

En el caso de un radical aralquilo se trata de un radical que contiene en el anillo hasta 14, con preferencia, 6 a

10 átomos de C y en la cadena de alquilo 1 a 8, con preferencia, 1 a 4 átomos de C. De esta manera, se tienen en cuenta como radicales aralquilo, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo.

Los grupos alquilo o los radicales hidrocarburo pueden estar parcial o totalmente sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 .

Por radical alquenilo C_2-C_6 se entiende, en primer lugar, un radical vinilo o alilo.

Por radical alquinilo C_2-C_6 se entiende, con preferencia, un radical etinilo o prop-1-ínilo.

Los radicales acilo C_1-10 implican, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valeroilo, isovaleroilo, pivaloilo, hexanoilo, octilo, nonilo, decanoilo.

Uno o ambos grupos hidroxilo en los átomos de C 3 y 16 pueden estar esterificados con un ácido mono o policarboxílico C_1-C_{14} alifático, de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, o un ácido carboxílico aromático.

Como dichos ácidos carboxílicos para esterificar se tienen en cuenta, por ejemplo:

Ácidos monocarboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valeriánico, ácido isovaleriánico, ácido pivalico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido acrílico, ácido propiónico,

ácido metacrílico, ácido crotonico, ácido isocrotonico, ácido oleico, ácido eláidico.

Se prefiere la esterificación con ácido acético, ácido valerianico o ácido pivalico.

Ácidos dicarboxílicos: ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sabácico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mucónico, ácido citracónico, ácido mesacónico.

Ácidos carboxílicos aromáticos: ácido benzoico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido naftoico, ácido o-, m- y p-toluico, ácido hidratrópico, ácido atrópico, ácido cinámico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico.

Se prefiere la esterificación con ácido benzoico.

Los ésteres de la invención de los estratrienos 9 α -sustituídos presentan ventajas como prodroga frente a los ingredientes activos no esterificados en lo que respecta a su modo de aplicación, su modo de acción, su potencia y su duración.

Los sulfamatos de los estratrienos 9 α -sustituídos de la invención presentan, en especial, ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los efectos en cuestión ya se han descrito para otros sulfamatos esteroides (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395 - 403 (1995); Exp. Opinion Invest.

Drugs 7, 575 - 589 (1998)).

En la presente solicitud de patente se describen esteroides, los cuales se basan en la estructura de los estra-1,3,5(10)-trienos 9α -sustituidos, para el tratamiento de trastornos y estados mediados por el receptor de estrógeno β como estrógenos selectivos, que presentan una disociación *in vitro* respecto de su unión con preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata y, con preferencia, una disociación *in vivo* en cuanto a la acción en el ovario en comparación con el útero. Los compuestos poseen además cierto efecto de protección contra la pérdida de masa ósea provocada por la deficiencia hormonal.

Se halló que los estra-1,3,5(10)-trienos 9α -sustituidos de acuerdo con la fórmula general I son apropiados como estrógenos selectivos para el tratamiento de diversos estados y trastornos que se caracterizan por un mayor contenido de receptor de estrógeno β que receptor de estrógeno α en el correspondiente tejido u órgano blanco.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I (o sales de adición de tolerancia fisiológica con sus ácidos orgánicos e inorgánicos) y al uso de los compuestos de la fórmula general I para preparar medicamentos, sobre todo para las indicaciones que figuran a continuación.

Los nuevos estrógenos descriptos en la presente pueden

aplicarse como componentes aislados en preparaciones farmacéuticas o en combinación sobre todo con gestágenos. Se prefiere en especial la combinación de estrógenos selectivos con antiestrógenos selectivos de ER α , que tienen una eficacia periférica, es decir, que no traspasan la barrera sangre-cerebro, y con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM). Los compuestos selectivos de ER β de la invención pueden aplicarse especialmente para preparar medicamentos para el tratamiento de trastornos de fertilidad, prevención y terapia de hiperplasia de próstata, prevención y tratamiento de humor depresivo en la mujer y en el hombre originado por la deficiencia hormonal, así como uso en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) en el hombre y la mujer.

Un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para un uso simultáneo, consecutivo o separado para la terapia estrogénica selectiva de estados perimenopáusicos o posmenopáusicos ya se ha descrito en la EP-A 0 346 014.

Las sustancias y los fármacos que las contienen son particularmente apropiados, debido a su disociación de acción en el ovario en comparación con la acción en el útero, para el tratamiento de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen como infertilidad femenina, para estimular la foliculogénesis, para el solo tratamiento en el sentido de una mejora de la fertilidad, para sustentar el

tratamiento de la fertilidad *in vitro* (IVF) en combinación con un tratamiento *in vivo* y para el tratamiento de trastornos de origen ovárico con la edad avanzada ("fertilidad tardía"), así como para el tratamiento de trastornos originados por deficiencia hormonal.

Las sustancias también son apropiadas para la terapia de afecciones ováricas como síndrome de ovario poliquístico, síndrome POF (*Premature Ovarian Failure*, 'insuficiencia ovárica prematura') y trastornos ovulatorios.

Finalmente, los compuestos de la fórmula general I pueden usarse en combinación con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), por ejemplo raloxifeno, para ser precisos, sobre todo para usar en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) y para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

Las sustancias también son apropiadas como componente único para el tratamiento de trastornos peri y posmenopáusicos, sobre todo sofocación, trastornos del sueño, irritabilidad, humor depresivo, incontinencia, atrofia vaginal y afecciones del estado anímico debidas a la deficiencia hormonal. Asimismo, el preparado es apropiado para la sustitución hormonal y la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal en caso de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen.

El preparado también es adecuado para la profilaxis de

pérdida de masa ósea originada por deficiencia hormonal y osteoporosis, para prevenir las enfermedades cardiocirculatorias, sobre todo las enfermedades vasculares como la aterosclerosis, hipertensión arterial y para prevenir las enfermedades neurodegenerativas originadas por la deficiencia hormonal como mal de Alzheimer y trastornos de la capacidad de memoria y de aprendizaje originados por deficiencia hormonal.

Además, las sustancias pueden aplicarse como ingredientes activos en preparados para el tratamiento de afecciones inflamatorias y del sistema inmune, sobre todo de enfermedades autoinmunes como, p.ej., artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, lupus, morbus Crohn y otras enfermedades de intestino irritable, afecciones inflamatorias de la piel como, p.ej., psoriasis, así como para el tratamiento de endometriosis.

Por otra parte, las sustancias son activas contra afecciones inflamatorias de las vías respiratorias de pulmón y bronquios como, por ejemplo, asma.

El medicamento es apropiado para la terapia y la profilaxis de afecciones originadas por deficiencia de estrógenos, tanto en mujeres como en hombres.

El medicamento es apropiado sobre todo en los hombres para la terapia de pérdida de masa ósea u osteoporosis originadas por deficiencia de hormonas, para la prevención de afecciones cardiocirculatorias, sobre todo enfermedades vas-

culares como aterosclerosis, hipertensión arterial y para la prevención de afecciones neurodegenerativas originadas por deficiencia hormonal como el mal de Alzheimer, así como la merma de la capacidad de memoria y aprendizaje originada por deficiencia hormonal, así como para la prevención y la terapia de hiperplasia de próstata. ●

Las sustancias pueden aplicarse para la profilaxis y la terapia de disfunciones o enfermedades dependientes de la edad en el hombre. Pueden aplicarse en especial para la prevención y el tratamiento de una reducción de andrógenos condicionada por la edad, como la testosterona y DHEA, así como la hormona del crecimiento.

Por otra parte, el medicamento es aplicable para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del sistema inmune, sobre todo enfermedades autoinmunes en el hombre como, por ejemplo, artritis reumatoidea, MS y morbus Crohn y otras enfermedades de intestino irritable, y enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias del pulmón y los bronquios.

La cantidad de un compuesto de la fórmula general I a aplicar varía dentro de un amplio rango y puede cubrir toda cantidad efectiva. En función del estado a tratar y el tipo de administración, la dosis del compuesto a administrar es de 0,01 µg/kg - 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia, de 0,04 µg/kg - 1 mg/kg de peso corporal, por día.

En el ser humano, esto implica una dosis de 0,8 µg a 8

g, con preferencia, de 3,2 μ g a 80 mg, por día.

Una unidad de dosis contiene, de acuerdo con la invención, 1,6 μ g a 2000 mg de uno o varios compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos y las sales de adición ácida de la invención son apropiados para la obtención de compuestos y preparados farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas o los medicamentos contienen como ingrediente activo uno o varios de los compuestos de la invención o sus sales de adición ácida, opcionalmente en mezcla con otras sustancias de eficacia farmacológica o farmacéutica. La preparación de los medicamentos se produce de manera conocida en sí, pudiendo usarse los excipientes farmacéuticos conocidos y usuales, así como otros vehículos y diluyentes convencionales.

Como tales vehículos y excipientes se tienen en cuenta aquellos que se indican o se recomiendan en las siguientes citas bibliográficas como excipientes para farmacia, cosmética y áreas afines: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, volumen 4 (1953), página 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 52 (1963), página 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., cuadernillo 2, 1961, página 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden implantarse en el tejido.

Para la administración oral se tienen en cuenta las cápsulas, las píldoras, los comprimidos, las grageas, etc. Las unidades de dosis pueden contener, además del ingrediente activo, un vehículo de tolerancia farmacéutica como, por ejemplo, almidón, azúcar, sorbita, gelatina, lubricantes, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parenteral, los ingredientes activos pueden estar diluidos o suspendidos en un diluyente de tolerancia fisiológica. Como diluyentes se usan muy frecuentemente aceites con o sin aditivo de un solubilizante, una sustancia tensioactiva, un agente de suspensión o un emulsionante. Los ejemplos para los aceites utilizados son aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de porotos de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos también pueden utilizarse en forma de una inyección de liberación retardada o un preparado para implante, que pueden estar formulados de forma tal que se posibilite una liberación retardada del ingrediente activo.

Los implantes pueden contener como materiales inertes, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas

como, por ejemplo, caucho de siliconas. Los ingredientes activos también pueden elaborarse para la aplicación percutánea, por ejemplo, en un parche.

Para preparar sistemas intravaginales (por ejemplo, anillos vaginales) o intrauterinos (por ejemplo, pesarios, espirales, DIUs, Mirena®) cargados con compuestos activos de la fórmula general I para la administración local, son apropiados diversos polímeros como, por ejemplo, los polímeros de silicona, etilenvinilacetato, polietileno o polipropileno.

Para lograr una mejor biodisponibilidad del principio activo, los compuestos también pueden formularse como clatratos de ciclodextrina. Para ello, los compuestos se transforman con α , β o γ -ciclodextrina o derivados de las mismas (PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los principios activos también pueden encapsularse con liposomas.

Metodología

Estudios de unión de receptores de estrógeno

La afinidad de unión de los nuevos estrógenos selectivos fue ensayada en experimentos comparativos usando ^3H -estradiol como ligando en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y útero de rata. La preparación del citosol de próstata y el ensayo del receptor de estrógeno con el citosol de próstata se llevó a cabo tal como fue descrip-

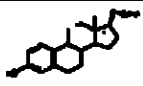
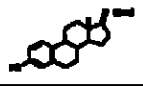
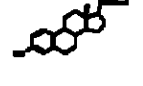
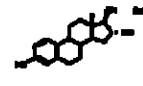
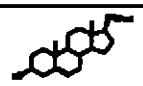
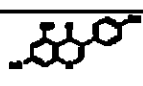
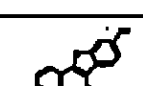
to por Testas et al. (1981) (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).

La preparación del citosol de útero de rata así como el ensayo del receptor con el citosol que contenía ER se llevaron a cabo en principio tal como lo describieron Stack y Gorski (1985) (Stack, Gorski, 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) con algunas modificaciones representadas por Fuhrmann et al. (1995) (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51:45-52).

Las sustancias descritas en la memoria presentan mayores afinidades de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que con el con el receptor de estrógeno de útero de rata. En este caso se parte de la base de que el ER β prepondera sobre el ER α en la próstata de rata, y en el útero de rata prepondera el ER α sobre el ER β . La tabla 1 muestra que la relación de la unión al receptor de la próstata y útero concuerda cualitativamente con el cociente de la afinidad de unión relativa (RBA) en ER β humano y ER α de rata (según Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) (tabla 1).

Tabla 1

Estrógeno	Estructura	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	ER útero de rata (RBA)	ER próst. de ra- ta (RBA)	ER próst./ ER úte- ro

Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estrón		60	37	0,6	3	2	0,8
17α- estradiol		58	11	0,2	2,4	1,3	0,5
Estriol		14	21	1,5	4	20	5
5-andros- ten-diol		6	17	3	0,1	5	50
Genis teína		5	36	7	0,1	10	100
Cumestrol		94	185	2	1,3	24	18

*: cita de: Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870.

La tabla 2 muestra los resultados para 4 de los derivados de 9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol de la invención (compuestos 1; 2; 4; 5).

Tabla 2

Compuesto	RBA útero de rata	RBA próstata de rata
9α-vinil-estra-1,3,5(10)- 3,16α-diol (1)	1,2	100
9α-vinil-estra-1,3,5(10)- 17F-3,16α-diol (2)	2	200

9 α -di-F-vinil-estra- 1,3,5(10)-3,16 α -diol (4)	0,2	4
9 α -di-F-vinil-estra-1,3, 5(10)-13-metil-3,16 α -diol (5)	0,2	6

Los compuestos 1; 2; 4; 5 de la invención muestran una mayor afinidad de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que en el receptor de estrógeno de útero de rata.

Además, se corroboró la predictividad del ER de próstata versus el sistema de ensayo de ER de útero en cuanto al efecto selectivo de tejidos por medio de investigaciones in vivo. Las sustancias con preferencia por el ER de próstata están disociadas in vivo, con preferencia, en cuanto al efecto sobre el ovario y el útero, así como la hipófisis a favor del efecto en el ovario.

Investigaciones acerca de la disociación de la acción sobre el ovario/útero e hipófisis

Las investigaciones en cuanto a la acción sobre el crecimiento del útero y la ovulación (efecto indirecto por influencia de la secreción de hormonas hipofisarias) se realizan en ratas hembras adultas (de un peso corporal de 220-250 g). Las sustancias se aplican cuatro veces en cuatro días sucesivos por vía subcutánea. La primera aplicación se realiza en el metestro. Un día después de la última aplicación se realiza la autopsia. Se determina la cantidad de los óvu-

los en la trompa (efecto sobre la ovulación) y el peso del útero.

Mientras que el estradiol provoca una inhibición de la ovulación en función de la dosis y un aumento del peso del útero con un ED_{50} de 0,004 mg/kg de peso corporal, la sustancia de la invención 1 no ejerce efecto sobre la ovulación y el peso del útero hasta una dosis de 0,4 mg/kg de peso corporal.

Investigaciones en el ovario:

Las sustancias se ensayaron *in vivo* en ratas jóvenes con hipofisectomía. En una modificación de este método operativo se aplica a los animales un antagonista de la GnRH. Se ensaya si la sustancia estimula la proliferación de los folículos (maduración) en el ovario. El parámetro de medición es el peso del ovario.

Se asignan cinco animales (peso corporal de 40-50 g) a cada grupo de tratamiento en forma aleatoria. Los animales se alimentan *ad libitum* en jaulas de macrolon en ambientes climatizados con un programa de luz (10 hs de oscuridad / 14 hs de luz) con una dieta estándar (altromina) y se les da agua corriente acidificada.

Para la aplicación s.c. se disuelve la sustancia de ensayo y la sustancia de control (estradiol E2) en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1+4 v/v).

Se efectúa la hipofisectomía en ratas hembras jóvenes

el día 0 y del día 1 al día 4 se trata a los animales con estradiol, el compuesto 1 ó 2 de la invención o un vehículo (aceite de ricino/benzoato de bencilo) por vía subcutánea (aplicación 1 vez por día). En la versión modificada del método, los animales reciben al mismo tiempo con el compuesto 2 ó con el vehículo y la sustancia de control estradiol durante cuatro días de tratamiento 0,5 mg/animal/día de cetrorelix. En ambos casos, los animales se matan 24 horas luego de la última aplicación y se determinan los pesos de los ovarios.

0,5 mg/animal/día del compuesto 1 durante 4 días aplicados por vía subcutánea provocan en animales con hipofisectomía un aumento comparable del peso del ovario con el estradiol con una dosis de 0,1 mg/animal/día. El vehículo no produce efecto alguno.

De esta manera, la sustancia 1 de la invención muestra una disociación del efecto en el ovario en comparación con el efecto en el útero y la hipófisis y, debido a su acción estimulante de los folículos, es excelente para la indicación de preferencia, el tratamiento de la infertilidad de la mujer.

En los animales tratados con el antagonista de la GnRH, las concentraciones de 0,1 y 0,3 mg/animal/día del compuesto 2 ya mostraron en el ovario el mismo efecto que la dosis aplicada de 1 mg/animal/día de estradiol (figura X). Incluso

menores dosis (0,01, 0,03 mg/animal/día) mostraron un efecto sobre el ovario y pudieron eliminar el efecto antagónico del cetorelix (figura XX).

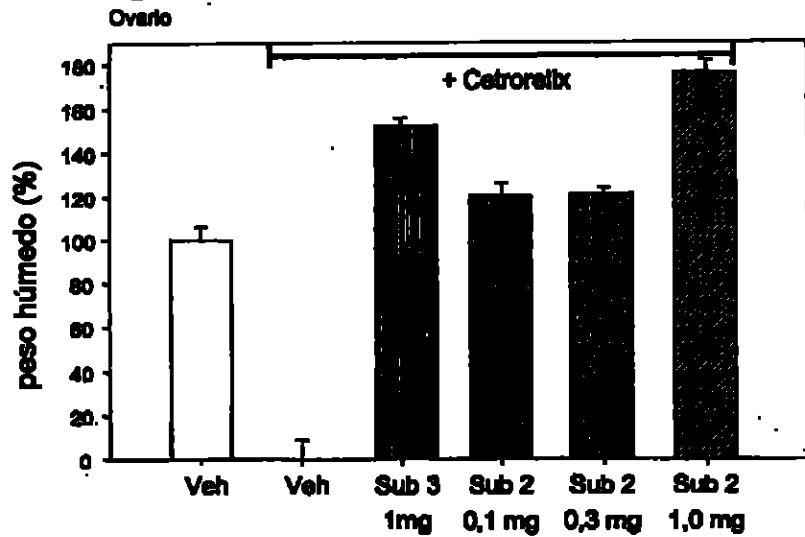


Fig. X: Modificación del peso del ovario bajo la influencia de un antagonista de la GnRH en el tratamiento con estradiol (Sub3) o diversas dosis del compuesto 2

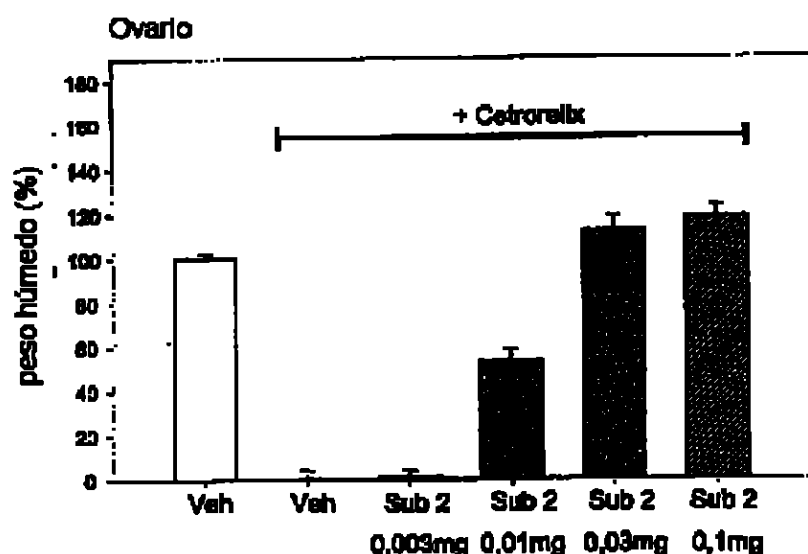


Fig. XX: Efecto positivo del compuesto 2 en menores dosis sobre el peso del ovario durante un tratamiento combinado con el antagonista de la GnRH cetorelix

De esta manera, también la sustancia 2 de la invención muestra un efecto claramente positivo en el ovario, estimulando la maduración de los folículos y, por ello, es apropiada asimismo para el tratamiento de la sub o infertilidad.

Preparación de los compuestos de la invención

Para preparar los compuestos de la fórmula general I de la invención se emplean sobre todo dos estrategias de síntesis de uso general.

Por un lado, se aplican sobre todo derivados 3,16- protegidos de los estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-dioles, pero opcionalmente también los dioles libres, para modificaciones de cada una de las posiciones de la estructura esteroide.

Por otro lado, análogos de estrones correspondientemente modificados que pueden obtenerse en gran cantidad por vías conocidas [para procedimientos de síntesis ilustrativos, véase J. Chem. Soc. Perk. 1, 1973, 2095 para C(9); Steroids 54, 1989, 71 para C(7)], ofrecen por transposición de la funcionalidad del oxígeno (Z. Chem. 1970, 221) de C(17) a C(16) un acceso flexible a los compuestos de la invención.

Para el caso del 3-metiléter, luego de la conversión de la cetona en una sulfonylhidrazona, en el caso más sencillo por transformación con fenilsulfonylhidrazida, se produce en una reacción de degradación la formación de la olefina C(16)-C(17) (Z. Chem. 1970, 10, 221 ff.; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973 ff), donde se acumula hipobromuro en forma regio/estereocontrolada. La deshalogenación por reducción y la eliminación del grupo de protección en C(3) dan como resultado el alcohol 16 β que puede convertirse en el epímero 16 α mediante métodos conocidos.

Otra variante para introducir el grupo hidroxilo en el átomo de C 16 consiste en la hidrobromación del enlace doble 16(17) con boranos estéricamente afectados. De esta reacción se sabe que genera productos 16-oxigenados (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). En consecuencia, la transformación de los estra-1,3,5(10),16-tetraenos con por ejemplo 9-borabicyclo[3.3.1]nonano da como resultado luego de la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino 16 α -hidroxiestratrienos. En

menor escala, en esta reacción se forman los 16 β -hidroxio-esteroides epímeros. Luego de la separación del grupo 3-metoxi se obtienen los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioles. Por inversión de la configuración en el átomo de C 16, por ejemplo, por reacción de Mitsunobu (Síntesis 1980,1) se vuelven a obtener los 16 β -hidroxiestratrienos.

Para otras posibilidades de preparación del intermedio olefínico C(16)-C(17), véase también la DE 199 06 159 A1.

La introducción de sustituyentes de flúor se efectúa a través de reacciones de sustitución nucleófilas de grupos hidroxilo con reactivos de fluoramina (Org. React. 1974, 21, 158-173). Si los grupos hidroxilo se convierten previamente en los correspondientes tosilatos, se obtendrán entonces los compuestos fluorados por conversión con fluoruro de tetra-n-butilamonio (J. Chem. Res. (M) 1979, pág. 4728-4755). Asimismo pueden obtenerse los compuestos de flúor por reacción de los correspondientes alcoholes con trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) (patente de los Estados Unidos de Norteamérica 3 976 691). Los compuestos de difluoro geminales se preparan, p.ej., por reacción de compuestos de carbonilo con tetrafluoruro de azufre (patente EEUU 3 413 321) o trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) (patente EEUU 3 979 691).

Para la síntesis de los 17 β -fluoroestra-1,3,5(10)-trien-3,16-dioles 9 α -sustituídos se convierten 17-oxo-estra-1,3,5(10)-trienos en los 17,17-difluoroestra-1,3,5(10)-

trienos (patente EEUU 3 976 691). Los 17,17-difluorestra-1,3,5(10)-trienos que pueden obtenerse de esta manera se convierten por tratamiento con óxido de aluminio en los 17-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenos (patente EEUU 3 413 321). Otra posibilidad para preparar las fluorolefinas consiste en la conversión de las correspondientes cetonas con trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) en presencia de catalizadores polares, como ácido sulfúrico fumante (patente EEUU 4 212 815). La conversión de los 17-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenos con boranos y la posterior oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino proporciona los 17 β -fluorestra-1,3,5(10)-trien-16 α -oles (Org. React. 1963, 13, 1-54).

Los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioles sustituidos con 9 α -alquenilo o 9 α -alquinilo de la invención se obtienen primero a partir de los 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos protegidos en posición 3 y 16. Por conversión con trimetilsililcianuro en presencia de perclorato de litio se produce la introducción regio y estereoselectiva de un grupo 9 α -ciano (Synlett, 1992, 821-2). Tras clivar los grupos de protección, el compuesto de 9 α -ciano se convierte primero en un compuesto de 9 α -formilo y éste se convierte luego por reacción de Wittig (Org. React. Vol. 14, 270) en el compuesto sustituido por 9 α -alquenilo o 9 α -alquinilo.

Los sulfamatos de estratrieno de la invención pueden obtenerse de una manera conocida en sí a partir de los co-

rrespondientes hidroxí-esteroides por esterificación con cloruros de sulfamoilo en presencia de una base [Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717(1996)].

La posterior acilación del grupo sulfamato lleva a los (N-acil)sulfamatos de la invención. Para los (N-acil)sulfamatos ya se han comprobado ventajas farmacocinéticas (compárese la patente DE 195 40 233 A1).

Ejemplo 1

9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato

A una suspensión de 2,13 g (6,49 mmol) de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato, 2,07 ml (16,54 mmol) de trimetilsililcianuro y 0,14 g de perclorato de litio en 100 ml de cloruro de metileno se agrega por goteo agitando una solución de 2,21 g (9,73 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 80 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se tiñe de color verde. Luego de 1 hora de tiempo de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se combina con solución de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica separada se lava con agua y se concentra por evaporación al vacío. La mezcla del producto se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 6/1). Se obtienen 0,44 g (21 %) de 9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato.

Etapas 2

9 α -ciano-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato

A una solución de 0,59 g (1,67 mmol) de 9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato en 30 ml de acetonitrilo se agregan agitando en una atmósfera de argón 7,51 g (50,1 mmol) de yoduro de sodio y 8,87 ml (70,14 mmol) de trimetilclorosilano. Luego de aproximadamente 3 horas a 60-70° C finaliza la reacción. La solución de reacción se vierte en solución de sulfito ácido de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad.

El producto crudo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 4/1). Se obtienen 0,43 g (76 %) de producto.

Etapas 3

3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

A temperatura ambiente se agitan 0,43 g (1,27 mmol) de 9 α -ciano-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato con 1,0 g (7,24 mmol) de carbonato de potasio en 40 ml de metanol (1 % de agua) durante 2 horas. A continuación se destila el metanol al vacío y el residuo orgánico se disuelve en cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua y se concentra por evaporación. Se obtienen 3,5 g (93 %) de 9 α -ciano-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Etapas 4

3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

Se enfría una suspensión de 100 mg (0,34 mmol) de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo en 40 ml de tolueno agitando a aproximadamente -20° C. Tras agregar 0,9 ml (1,35 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio, la reacción se mezcla luego de aproximadamente 10 min con solución de carbonato ácido de sodio, se filtra sobre celita y el auxiliar de filtración se extrae posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua. Por concentración de la solución al vacío, se obtienen 84,6 mg de una espuma de color amarillo claro. El producto contenido en la mezcla equivale a un rendimiento de aproximadamente el 52 % del teórico y se aplica en la siguiente etapa sin una posterior purificación cromatográfica.

Etapas 5

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En una atmósfera de gas inerte se hacen reaccionar 3,1 g (7,9 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 0,24 g (8 mmol) de hidruro de sodio (al 80 % en aceite parafínico) en 20 ml de DMSO en baño de ultrasonido a aproximadamente 55° C. A los 10 min se agregan a la solución 80 mg (0,16 mmol, aproximadamente al 60 %) de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y la mezcla se hace reaccionar otros 60 min a aproximadamente 55° C en ultrasonido. Luego de agregar

agua, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavan con agua y la fase orgánica se concentra por evaporación al vacío.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1) y posterior recristalización a partir de cloroformo. Rendimiento: 24 mg (50 %). Punto de fusión 88-95°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,00 (s, 3-OH); 6,98 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,25 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,00 (dd, 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,47 (d, 4,69 Hz, 16α-OH); 4,45 (dd, 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,24 (m, 16β-H); 2,68 (m, H-6); 0,69 (s, H-18).

Ejemplo 2

9α-vinil-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Etapas 1

3,16α-bis[perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

Se colocan 1,03 g (2,26 mmol) de 3,16α-bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trieno, 48,2 mg (0,45 mmol) de perclorato de litio y 0,71 ml (5,66 mmol) de trimetilsililcianuro en 10 ml de cloruro de metileno (tamiz molar) y se enfría en gas inerte a aproximadamente -70° C bajo agitación. Luego se agregan 0,77 g (3,39 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona disuelta en 65 ml de

cloruro de metileno a lo largo de 1 hora. Luego de aproximadamente 1 hora (calentamiento a temperatura ambiente), la solución de reacción se mezcla con solución de carbonato ácido de sodio y los productos de reacción se extraen con cloruro de metileno. El producto crudo obtenido por concentración de las fases orgánicas se purifica por cromatografía. Luego de la cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4/1) se obtienen 0,74 g (68 % del teórico) de producto.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

Se disuelven 1,3 g (2,7 mmol) de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo en 40 ml de tolueno y se mezclan a temperatura ambiente en gas inerte con 7,2 ml (10,8 mmol) de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno). Luego de un tiempo de reacción de 30 minutos, se agrega a la solución de reacción una mezcla de 30 ml de metanol y 5 ml de ácido clorhídrico diluido (1/1). La solución de reacción se concentra por evaporación al vacío y el residuo se toma en acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se extrae con agua y se lava con solución de carbonato ácido de sodio. Tras secar la solución y concentrar por evaporación al vacío, se obtienen 0,73 g (86 % del teórico) de cristales de

color amarillo.

Etapas 3

9 α -vinil-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En una atmósfera de gas inerte se hacen reaccionar 13,7 g (34,8 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 1,0 g (34,8 mmol) de hidruro de sodio (aproximadamente 80 % en aceite parafínico en 80 ml de DMSO en ultrasonido a aproximadamente 50° C. A los 30 minutos se agregan 0,73 g (2,3 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído disuelto en 10 ml de DMSO a la solución de reacción y se deja reaccionar a la mezcla durante otros 60 minutos en ultrasonido. Luego de agregar agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 0,59 g (81 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 214 - 220° C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,00 (s, 3-OH); 6,96 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,29 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,00 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,48 (d, J = 4,7 Hz, 16 α -OH); 4,43 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,18 (m, 16 β -

H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a).

Ejemplo 3

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo. Rendimiento: 58 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 83 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(2,2-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 1,5 ml de dimetoxietano (tamiz molar), 0,3 ml de pentano y 0,13 ml (0,77 mmol) de (difluorometil)fosfonato dietílico y se enfrían a aproximadamente -75° C. Tras agregar 0,72 ml (1,07 mmol) de ter-butil-litio (1,5 M en pentano) y 30 minutos de

tiempo de reacción, se agregan a la solución de reacción 0,14 g (0,31 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído disuelto en una mezcla de 1,5 ml de dimetoxietano / 0,3 ml de pentano. La solución de reacción se calienta hasta reflujo hasta la completa transformación. Tras agregar en solución fría de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra por evaporación al vacío, el residuo se toma en 5 ml de metanol y se mezcla con 0,5 ml de ácido clorhídrico diluido (1 / 1). A la solución de reacción se agrega acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución de carbonato ácido de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1).

Rendimiento: 22 mg (21 % del teórico).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 9,08 (s, 3-OH); 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,51 (dd, $J = 8,6/2,3$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,3$ Hz, H-4); 4,76 (dd, $J = 25,4/10,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CF}_2$); 4,51 (d, $J = 4,69$ Hz, 16 α -OH); 4,25 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,68 (s, H-18).

Ejemplo 4

9 α -(2',2'-difluorovinil)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-

trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 1, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 58 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-18a-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(2,2-difluorovinil)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído, las condiciones y la realización de la reacción, así como las relaciones molares como en la etapa 3 9 α -(2,2-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 12 % del teórico.

Punto de fusión: 225-232° C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,06 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,50 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2), 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 4,78 (dd, J = 21,5/14,8 Hz, -CH=CF₂); 4,47 (d, J = 4,50 Hz, 16α-OH); 4,18 (m, 16β-H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a).

Ejemplo 5

17β-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Etapas

3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 45 % del teórico.

Etapas

3,16α-dihidroxi-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16α-dihidroxi-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 83 % del teórico.

Etapas 3**17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-17 β -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído análoga al ejemplo 2, etapa 3, da como resultado 17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 51 % del teórico.

Punto de fusión: 94 - 98° C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,02 (s, 3-OH); 6,97 (d, J = 8,2 Hz, H-1); 6,51 (dd, J = 8,2/2,7 Hz, H-2); 6,42 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,22 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,09 (d, J = 5,5 Hz, 16 α -OH); 5,01 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,45 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,35 (dd, J = 55,1/4,7 Hz, H-17 α); 4,11 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,79 (d, J = 1,9 Hz, H-18).

Ejemplo 6**17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol****Etapas 1****3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo**

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al

ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 46 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 88 % del teórico.

Etapas 3

17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído análoga al ejemplo 2, etapa 3, da como resultado 17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 75 % del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,63 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,54 (d, $J = 2,7$ Hz, H-

4); 6,23 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,08 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,48 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,44 (m, 16β-H); 2,79 (m, H-6); 0,95 (d, J = 1,9 Hz, H-18).

Ejemplo 7

9α-(hex-1'-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Etapas 1

3,16α-bis-(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 61 % del teórico.

Etapas 2

3,16α-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16α-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9α-(hex-1-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 8,68 g (20 mmol) de bromuro de pentiltrifenilfosfonio + amida de sodio (1 g contiene 2,3 mmol de bromuro de pentiltrifenil-

fosfonio), 0,2 g (0,67 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y 30 ml de DMSO. La mezcla de reacción se trata aproximadamente durante 2 horas en ultrasonido a 60° C. Luego de la conversión total se agrega agua a la solución de reacción. El producto crudo se aísla por extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se concentra por evaporación hasta sequedad.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 1 / 1) y cristalización a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,18 g (75 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 166-168°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 8,97 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 5,73 (d, J = 12,5 Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,20 (dt, J = 12,5/7,4 Hz, -CH=CH-CH₂); 4,48 (d, J =4,7 Hz, 16 α -OH); 4,24 (m, 16 β -H); 2,66 (m, H-6); 0,68 (t, J = 7,0 Hz, CH₃-CH₂-); 0,66 (s, H-18).

Ejemplo 8

9 α -(but-1'-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-

11)oxi]-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-11)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 52 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-11)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(but-1-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 8,68 g (20 mmol) de bromuro de propiltrifenilfosfonio + amida de sodio (1 g contiene 2,3 mmol de bromuro de propiltrifenilfosfonio), 0,2 g (0,67 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y 30 ml de DMSO. La mezcla de reacción se trata aproximadamente durante 2 horas en ultrasonido a 60° C. Luego de la conversión total se agrega agua a la solución de reacción. El producto crudo se aísla por extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se concentra por evaporación hasta sequedad.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano / acetato de

etilo, 1 / 1).

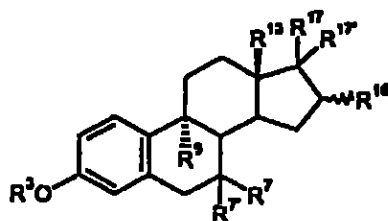
Rendimiento: 0,16 g (73 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 140-148°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 8,98 (s, 3-OH); 7,09 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 5,70 (d, J = 12,5 Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,19 (dt, J = 12,5/7,4 Hz, -CH=CH-CH₂); 4,47 (d, J = 4,7 Hz, 16α-OH); 4,24 (m, 16β-H); 2,66 (m, H-6); 0,66 (s, H-18); 0,57 (t, J = 7,2 Hz, CH₃-CH₂-).

REIVINDICACIONES

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituidos de la fórmula general (I)



(I)

donde los radicales R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde
 R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, monalquil- C_{1-8} - o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo-

C₁₋₂₀, o grupos aciloxi-C₁₋₂₀- como sustituyentes, un radical COR¹⁹-acilo, donde R¹⁹ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R¹⁸ es un grupo R²⁰SO₂, donde

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, donde R²¹ y R²² son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₅, un grupo C(O)R²³, donde R²³ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, opcionalmente halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical cicloalquilalquilo C₄₋₁₅ con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno

(flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxí-, amino, monalquil-C₁₋₈- o dialquil-C₁₋₈- amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C₁₋₂₀, o grupos aciloxi- C₁₋₂₀ como sustituyentes, o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,

R⁷ y R^{7'} son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R⁹ es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-inilo,

R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹⁶ es un grupo hidroxí o un grupo R¹⁸O-, R²⁰SO₂- u OC(O)R²³ con R¹⁸, R²⁰ y R²³ con el correspondiente significado indicado en R¹,

R¹⁷ y R^{17'} son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α , R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un grupo hidroxilo y R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α .

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^{18} es un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{19}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{19} en cada caso con el significado indicado en R^3 .

5. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, a saber:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

16 α -hidroxio-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxio-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-
sulfamato

18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-
sulfamato

9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato

9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-
disulfamato

18a-homo-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-
disulfamato

16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-
sulfamato

9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-
sulfamato

18a-homo-16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-
acetil)-sulfamato

18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-
acetil)-sulfamato

9α-(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-(n-propil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

16α-valeroiloxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18a-homo-16 α -acetoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
 7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-homo-7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-homo-7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
 diol
 18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
 diol.

6. Composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo de tolerancia farmacéutica.

7. Uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones precedentes 1-5 para preparar medicamentos.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de enfermedades y estados originados por la deficiencia de estrógenos en el hombre y la mujer.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de trastornos peri- y posmenopáusicos.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento *in vitro* de la infertilidad femenina.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tra-

tamiento in vivo de la infertilidad femenina.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal en caso de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 en combinación con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), por ejemplo, raloxifeno.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de una pérdida de masa ósea originada por deficiencia hormonal.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de la osteoporosis.

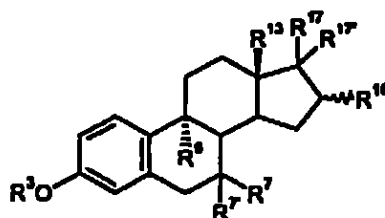
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de enfermedades cardiocirculatorias.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la prevención y el tratamiento de hiperplasia de próstata.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 en combinación con antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM) para la profilaxis y la terapia de hiperplasia de próstata.

RESUMEN

Nuevos estratrienos 9 α -sustituídos de la fórmula general I



(I)

donde R³, R⁷, R^{7'}, R¹³, R¹⁶ y R¹⁷ y R^{17'} tienen los significados indicados en la descripción, así como R⁹ es un radical alquénilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente halogenado de modo parcial o total con 2 a 6 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo, como ingredientes activos farmacéuticos, que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo*, con preferencia, un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero, a su preparación, su aplicación terapéutica y a formas farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

La invención describe, además, el uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades y estados originados por deficiencia de estrógenos.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

123

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52344AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06172	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11.06.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11.06.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J1/00		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		
1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.		
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: I ☒ Grundlage des Bescheids II ☐ Priorität III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 07.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.09.2004	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Fritz, M Tel. +49 89 2399-2792 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06172

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):*

Beschreibung, Seiten

1, 3-6, 9-38 in der ursprünglich eingereichten Fassung
2, 2a, 7, 7a, 8 eingegangen am 01.09.2004 mit Schreiben vom 31.08.2004

Ansprüche, Nr.

4-23 in der ursprünglich eingereichten Fassung
1-3 eingegangen am 01.09.2004 mit Schreiben vom 31.08.2004

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

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

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/06172**

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-23
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-23
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-23
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

D1: DE 199 06 159 A (SCHERING AG) 10. August 2000 (2000-08-10)

Die vorliegende Anmeldung offenbart Estra-1,3,5(10)-trienderivate der allgemeinen Formel I (Ansprüche 1-5), pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen I enthalten (Anspruch 6) sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln (Ansprüche 7-23)

Estra-1,3,5(10)-trienderivate, die dieselbe pharmakologische Wirkung wie die anmeldungsgemässen Substanzen aufweisen, sind bereits aus D1 (Ansprüche, Seite 3, Zeilen 18-23) bekannt, allerdings unterscheiden sich die anmeldungsgemässen von den bekannten Verbindungen hinsichtlich ihres Substitutionsmusters, insbesondere, was die Positionen 9 und 16 des Steroidgerüsts betrifft.

Der Gegenstand der anmeldungsgemässen Ansprüche 1-23 ist daher neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

Als nächster Stand der Technik wird D1 angesehen.

Die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung bestand darin, weitere Estra-1,3,5(10)-trienderivate bereitzustellen, welche in vitro eine Dissoziation der Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus aufweisen und dadurch in vivo eine Profertilitätswirkung im Ovar hervorrufen.

Die Aufgabe wurde durch Vertreter der anmeldungsgemässen Verbindungen I gelöst, wie durch die in der Beschreibung angegebenen Beispiele und Vergleichsbeispiele gezeigt werden konnte.

Wie bereits oben ausgeführt, unterscheiden sich die anmeldungsgemässen in mehreren strukturellen Aspekten von den in D1 beschriebenen Substanzen. Die einzelnen in D1 offenbarten Beispielverbindungen sind von den anmeldungsgemässen strukturell weit entfernt, darüber hinaus gibt es auch keine Überlappung des Bereichs des anmeldungsgemässen Hauptanspruchs mit Anspruch 1 von D1.

Das der Anmeldung zugrunde liegende Problem wurde somit auf eine Weise gelöst, die für den Fachmann nicht naheliegend ist.

Für den Gegenstand der Ansprüche 1-23 wird eine erfinderische Tätigkeit im Sinne des Artikels 33(3) PCT anerkannt.

Weitere Beanstandungen:

Durch die Streichung des Wortes "gegebenenfalls" in dem ursprünglich bei der Definition von R²³ verwendeten Ausdruck "gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen" ist der Bereich der Ansprüche 1-4 und 6-23 auf einen bevorzugten Teilbereich eingeschränkt worden; für diese Bevorzugung gibt es in der Anmeldung wie ursprünglich eingereicht jedoch keine Basis. Somit liegt ein Verstoss gegen die Artikel 19(2) und 34(2)(b) PCT vor.

Diese Beanstandung kann - in einer eventuellen europäischen Prüfungsphase - durch Wiedereinfügung des Wortes "gegebenenfalls" in obigen Ausdruck ausgeräumt werden.

durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z.B. das 17 β -Estradiol-valerat, eingesetzt werden.

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1982, Am J Obstet Gynecol 168: 1988-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermittelt eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagen-haltigen Kombination auch das Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

Eine neuere Alternative zu den Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten stellen selektive Estrogene dar. Bisher werden unter selektiven Estrogenen solche Verbindungen verstanden, die estrogenartig auf Gehirn, Knochen und Gefäßsystem, aufgrund ihrer antitumorophen (d.h. antiestrogenen) Partialwirkung aber nicht proliferativ auf das Endometrium wirken.

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten 'Selective Estrogen Receptor Modulators' (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps 'ER α '. Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

~~2) Für die Behandlung von Fertilitätsstörungen der Frau, häufig verursacht durch chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarialer Dysfunktion eröffnen sich durch den Einsatz neuer selektiver Estrogene ebenfalls neue Therapiemöglichkeiten. Die in vitro Fertilitätsbehandlung ist ein seit mehr als 20 Jahren etabliertes Verfahren. Zahlreiche Methoden zur Behandlung der ovarial bedingten Infertilität mit exogenen Gonadotropinen sind bekannt. Durch Gabe von Gonadotropinen wie FSH (FSH = Follikel Stimulierendes Hormon) soll eine~~

- DE-A-19906159 beschreibt neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostate als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Bei den Verbindungen handelt es sich um 18 α - und 18 β -Hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene, die am Steroid-Gerüst weitere Substituenten tragen sowie in den E-, C- und/oder D-Ringen eine oder mehrere zusätzliche Doppelbindungen aufweisen können.
- Für die Behandlung von Fertilitätsstörungen der Frau, häufig verursacht durch chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieeller Dysfunktion eröffnen sich durch den Einsatz neuer selektiver Estrogene ebenfalls neue Therapiemöglichkeiten. Die in vitro Fertilitätsbehandlung ist ein seit mehr als 20 Jahren etabliertes Verfahren. Zahlreiche Methoden zur Behandlung der ovarieell bedingten Infertilität mit exogenen Gonadotropinen sind bekannt. Durch Gabe von Gonadotropinen wie FSH (FSH = Follikel Stimulierendes Hormon) soll eine.

(1)

5 worin die Reste $R^3, R^7, R^8, R^9, R^{13}, R^{18}$ sowie R^{17} und $R^{17'}$ unabhängig voneinander folgende Bedeutung besitzen:

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe R^{18} , worin

10 R^{18} ein gerad- oder verzweigtketiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe, ein Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest, ein substituierter Aryl-, Heteroarylrest mit ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C_{1-8} -alkyl)- oder Di(C_{1-8} -alkyl) amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C_1 - C_{22} -Acyl oder C_1 - C_{22} -Acyloxy-Gruppen als Substituenten, ein Acylrest COR^{18} , worin R^{18} ein, gerad- oder verzweigtketiger, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter, teilweise oder vollständig halogenerter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, oder

R^{18} eine Gruppe $R^{20}SO_2$ -bedeutet, worin

25 R^{20} eine $R^{21}R^{22}N$ -Gruppe ist, wobei R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_8 -Alkylrest, eine Gruppe $C(O)R^{23}$, worin R^{23} einen gerad- oder verzweigtketigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl-, -hexyl- oder -heptylgruppe, einen C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-alkylrest mit einem 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil und mit einem Alkylteil bis zu 8 Kohlenstoffatome oder einen Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest darstellt, oder ein substituierter Aryl-, Heteroarylrest mit ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C_{1-8} -alkyl)- oder Di(C_{1-8} -alkyl) amino, wobei beide

Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C_1-C_{20} -Acyl oder C_1-C_{20} -Acyloxy-Gruppen als Substituenten oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten,

- R^7 und R^8 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom,
- R^9 ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkanyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der teilweise oder vollständig fluoriert sein kann, oder ein Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest
- R^{12} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
- R^{16} eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $R^{16}O-$, $R^{16}SO_2-$ oder $OC(O)R^{16}$ mit R^{16} , R^{20} und R^{22} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung,
- R^{17} und $R^{17'}$ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom.

7a

Empf.zeit:01/09/2004 17:12

Empf.nr.:082 P.008

GEÄNDERTES BLATT

- ~~12¹² eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
 R^{18} eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $R^{18}O$, $R^{20}SO_2$ oder $OC(O)R^{20}$ mit R^{18} , R^{20} und R^{20} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung,
 5 R^{17} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom.~~

R^{18} kann jeweils in der α - oder β -Position stehen.

- 10 Gemäß einer Variante der Erfindung werden Gonatrienderivate bevorzugt, worin R^7 und R^7 ein Wasserstoffatom, R^8 eine Vinyl-, Ethinyl- oder Prop-1-ynylgruppe, R^{18} eine Hydroxygruppe und R^{17} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom sind.

- Weiterhin sind folgende Kombinationen aus Halogensubstitution, vorzugsweise
 15 Fluor, am C-Atom 7 und 17 bevorzugt: 7-mono oder 7-di und R^{17} sowie R^{17} jeweils ein Wasserstoff, 17-mono oder 17-di und R^7 sowie R^7 jeweils ein Wasserstoff sowie 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di.
 Die 7 α - bzw. die 17 β -Position ist bei den Monofluorverbindungen bevorzugt.

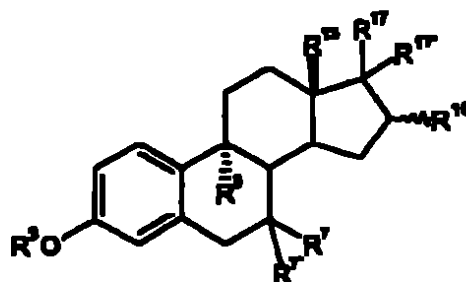
- 20 Eine weitere Variante der Erfindung sieht insbesondere Verbindungen vor, worin R^{18} für eine Gruppe $R^{18}O$ - oder $R^{20}SO_2O$ - mit R^{18} und R^{20} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung steht.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die folgenden Verbindungen

- 25 9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 9 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18 α -Homo-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18 α -Homo-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 3-Methoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 30 9 α -Allyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 18 α -Homo-3-methoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 18 α -Homo-9 α -allyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Patentansprüche

5 1. 9a-substituierte Estra-1,3, 5(10)-trinderivate der allgemeinen I



(I)

10 worin die Reste $R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ sowie R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander folgende Bedeutung besitzen:

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe R^{19} , worin

15 R^{19} ein gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe, ein Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest, ein substituierter Aryl-, Heteroarylrest mit ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C_{1-4} -alkyl)- oder Di(C_{1-4} -alkyl) amino, wobei beide

20 Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C_1-C_{22} -Acyl oder C_1-C_{22} -Acyloxy-Gruppen als Substituenten, ein Acylrest COR^{20} , worin R^{20} ein, gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter,

25 teilweise oder vollständig halogenerter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, oder

R^{19} eine Gruppe $R^{21}SO_2$ -bedeutet, worin

30 R^{21} eine $R^{21}R^{22}N$ -Gruppe ist, wobei R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_6 -Alkylrest, eine Gruppe $C(O)R^{23}$, worin R^{23} einen gerad- oder verzweigt-kettigen,

gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, teilweise oder
 vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10
 Kohlenstoffatomen, einen Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl-, -hexyl-
 oder -heptylgruppe, einen C_6 - C_{18} -Cycloalkyl-alkylrest mit einem
 3- bis 7- Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil und mit einem
 Alkylteil von bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl-,
 Heteroaryl- oder Arylrest darstellt, oder ein substituierter
 Aryl-, Heteroarylrest mit ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-,
 Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-,
 Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-,
 Mono(C_{1-8} -alkyl)- oder Di(C_{1-8} -alkyl) amino, wobei beide
 Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl)
 amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden
 sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C_1 - C_{22} -Acyl oder C_1 - C_{22} -
 Acyloxy-Gruppen als Substituenten oder, zusammen mit dem
 N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen
 oder einen Morpholinorest, bedeuten,

10 R^7 und R^7 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein
 Halogenatom,

20 R^8 ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkanyl- oder Alkinylrest mit 2 bis 6
 Kohlenstoffatomen, der teilweise oder vollständig fluoriert sein kann,
 oder ein Ethinyl- oder Prop-1-Inylrest

R^{1a} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,

25 R^{1b} eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $R^{1b}O$ -, $R^{1b}SO_2$ - oder $OC(O)R^{1b}$
 mit R^{1b} , R^{1b} und R^{1b} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung,

R^{17} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein
 Halogenatom.

30

39a

Empf.zeit: 01/09/2004 17:12

Empf.nr.: 062 P.011

GEÄNDERTES BLATT

2 1 ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder
 vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit
 bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls
 substituierten C_3-C_7 -Cycloalkylrest, einen
 gegebenenfalls substituierten C_4-C_{10} -Cycloalkyl-
 alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten
 Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest darstellt, oder,
 zusammen mit dem N-Atom, einen
 Polymethyleniminrest mit 4 bis 6 C-Atomen oder
 einen Morpholinrest, bedeuten.
 5
 10 R^7 und R^7 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder
 ein Halogenatom,
 R^8 ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkaryl- oder Alkynylrest
 mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls teilweise
 oder vollständig fluoriert sein kann, oder ein Ethinyl- oder
 Prop-1-Inylrest
 15 R^{13} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
 R^{16} eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $R^{16}O$ -, $R^{20}SO_2$ - oder
 $OC(O)R^{23}$ mit R^{16} , R^{20} und R^{23} jeweils in der unter R^3
 angegebenen Bedeutung,
 20 R^{17} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder
 ein Halogenatom.

- 25 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R^3 ein
 Wasserstoffatom ist.
 30 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin R^7
 ein Wasserstoffatom oder ein α -ständiges Fluoratom, R^8 eine Vinyl-,
 Ethinyl- oder Prop-1-Inylgruppe, R^{16} eine Hydroxygruppe und R^{17} ein
 Wasserstoffatom oder ein α -ständiges Fluoratom ist.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente 52344AWO	Ver notificación sobre envío del informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416) PROCEDER	
Referencia Internacional PCT/EP 03/06172	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 11.06.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 11.06.2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C07J1/00		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.		

1. Este informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional y, según el artículo 36, es enviado al solicitante.
2. Este INFORME comprende, en total, 5 hojas, incluida esta carátula.

☒ Además, este informe posee ANEXOS; estos se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe, y/u hojas con correcciones llevadas a cabo por este organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de las instrucciones administrativas de PCT).

Estos anexos comprenden en total 8 hojas.

3. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

I ☒ Fundamentos del informe

II ☐ Prioridad

III ☐ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

IV ☐ Uniformidad insatisfactoria de la invención.

IV ☒ Determinación fundada según la regla 66.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.

VI ☐ Antecedentes definidos citados.

VII ☐ Defectos definidos de la Solicitud Internacional.

VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud Internacional.

Fecha de presentación de la solicitud 07.01.2004	Fecha de confección de este informe 21.09.2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario Apoderado Fritz, M Tel: +49 89 2399-2792

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(enero 2004)

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional: PCT/EP 03/06172

I. Fundamentos del Informe

- Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo receptor como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan a este informe pues no contienen modificaciones (reglas PCT 70.16 y 70.17)).*

Descripción, páginas

1, 3 - 6, 9 - 38	en el texto presentado originalmente
2, 2a, 7, 7a, 8	ingresadas el 01.09.2004 con carta del 31.08.2004

Reivindicaciones, N°

4 - 23	en el texto presentado originalmente
1 - 3	ingresadas el 01.09.2004 con carta del 31.08.2004

- Desde el punto de vista del idioma: todos los componentes mencionados anteriormente estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en la misma en tanto bajo este punto no se indique otra cosa.

Los componentes estaban disponibles para el organismo en el siguiente idioma:
que es:

- ☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según regla 23.1 b)).
 - ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (según regla 48.3 b)).
 - ☐ el idioma de la traducción presentada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).
- Desde el punto de vista de la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que:
 - ☐ está contenido por escrito en la solicitud internacional.
 - ☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional
 - ☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo.
 - ☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo.
 - ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.

**INFORME EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/06172

☐ la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computación se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

4. Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:

☐ Descripción, páginas:

☐ Revindicaciones: N°:

☐ Ilustraciones, páginas:

5. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en cuenta (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos indicados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).

(Con respecto de las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones, estas deben ser indicadas en el punto 1; las mismas deben ser adjuntadas a este informe).

6. Otras observaciones adicionales, si es necesario:

7.

V. Determinación fundada según la regla 35(2), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	Sí: reivindicaciones	1 - 23
	No: reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Sí: reivindicaciones	1-23
	No: reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Sí: reivindicaciones	1-23
	No: reivindicaciones	

2. Documentación y aclaraciones

Ver hoja adjunta

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA ADJUNTA

Referencia Internacional: PCT/EP 03/06172

Con respecto al punto V

Determinación fundada según la regla 66.2(a)(II), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

D1: DE 199 06 159 A (SCHERING AG), 10 de agosto de 2000 (10-08-2000)

La presente solicitud revela derivados de estra-1,3,5(10)-trieno de la fórmula general I (reivindicaciones 1 – 5), composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos I (reivindicación 6), así como su empleo en la elaboración de medicamentos (reivindicaciones 7 – 23).

Por medio de D1 ya se conocen derivados de estra-1,3,5(10)-trieno que presentan la misma acción farmacológica que las sustancias acordes con la solicitud (reivindicaciones, página 3, renglones 18 – 23), pero se diferencian de las acordes con la solicitud en lo que respecta a su patrón de sustitución, en particular, en lo que se refiere a las posiciones 9 y 16 de la estructura esteroides.

El objeto de las reivindicaciones 1 – 23 acordes con la solicitud es por ello, novedoso en el sentido del artículo PCT 33(2).

D1 se considera como el estado de la técnica más cercano.

El objeto de la presente solicitud consistía en poner a disposición otros derivados de estra-1,3,5(10)-trieno que presenten, *in vitro*, una disociación en cuanto a la unión a preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y útero de rata, provocando con ello, *in vivo*, una acción profertilidad en el ovario.

El objetivo se resolvió mediante representantes de los compuestos I acordes con la solicitud, los que pudieron ser ilustrados por medio de los ejemplos y comparaciones indicados en la descripción.

Como se mencionara anteriormente, las sustancias acordes con la solicitud se diferencian en varios aspectos estructurales de las descritas en D1. Los compuestos ejemplificados revelados en detalle en D1 están muy alejados estructuralmente de los acordes con la solicitud, y además no existe una superposición del ámbito de la reivindicación principal de acuerdo con la solicitud con la reivindicación 1 de D1.

El problema en que se basa la solicitud se solucionó así de una manera no sabida por el especialista.

Se reconoce una actividad inventiva en el sentido del artículo PCT 33(3) para el objeto de las reivindicaciones 1 – 23.

Otras objeciones:

Mediante la eliminación de la palabra "opcionalmente" en la expresión "radical hidrocarburo con hasta 10 átomos de carbono opcionalmente halogenado en forma parcial o total" empleada originalmente en la definición de R²³, el ámbito de las reivindicaciones 1 – 4 y 6 – 23 quedará restringido a un subámbito preferido; para esta preferencia no existe ningún fundamento en la solicitud, tal como fuera presentada originalmente. Es así que existe una infracción contra los artículos PCT 19 (2) y 34 (b).

Esta objeción puede ser salvada – en una eventual fase de examen europeo – mediante la introducción de la palabra "opcionalmente" en la expresión anterior.

Formulario PCT/hoja adjunta/409 (hoja 1) (EPO-abril 1997)

pueden utilizarse derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el valerato de 17 β -estradiol.

Debido al efecto estimulante de los estrógenos usados sobre el endometrio, que produce un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap, S., 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), se aplican con preferencia en la terapia de reemplazo hormonal preparados combinados de estrógeno/gestágeno. El componente gestágeno en la combinación estrógeno/gestágeno evita una hipertrofia del endometrio, sin embargo, también está ligada con la combinación con contenido de gestágeno la presencia de hemorragias intermenstruales no deseadas.

Los estrógenos selectivos representan una alternativa más novedosa para los preparados combinados de estrógeno/gestágeno. Hasta ahora se entiende por estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan en forma de estrógenos sobre el cerebro, los huesos y el sistema vascular debido a su efecto parcial antiuterotrófico (es decir, antiestrogénico), pero no en forma proliferativa sobre el endometrio.

Una clase de sustancias que satisfacen el perfil deseado de un estrógeno selectivo en forma parcial son los llamados "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant, 1995, DNAP 8 (9): 531-539). En

este caso se trata de agonistas parciales del subtipo de receptores de estrógenos 'ER α '. Sin embargo, este tipo de sustancias es ineficaz en cuanto a la terapia de trastornos posmenopáusicos agudos como, por ejemplo, las sofocaciones. Como ejemplo de un SERM se hace mención del raloxifeno introducido hace poco tiempo para la indicación osteoporosis.

~~Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en la mujer, frecuentemente ocasionado por disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen, se abren nuevas posibilidades terapéuticas mediante la aplicación de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad in vitro es un procedimiento establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para el tratamiento de infertilidad de origen ovárico con gonadotropinas exógenas. Administrando gonadotropinas como FSH (FSH = Follikel Stimulierendes Hormon, 'hormona estimulante de los folículos') debe~~

La DE-A-19906159 describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos en comparación con el útero, su producción, su utilización terapéutica y formas de

vitro es un procedimiento establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para el tratamiento de infertilidad de origen ovárico con gonadotropinas exógenas. Administrando gonadotropinas como FSH (FSH = *Follikel Stimulierendes Hormon*, 'hormona estimulante de los folículos) debe

donde los radicales R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde

R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, C_{1-8} -monalquilo- C_{1-8} o dialquilo- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquilo)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, C_{1-20} -acilo, o grupos aciloxi- C_{1-20} - como sustituyentes, un radical acilo COR^{19} , donde R^{19} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R^{10} es un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo- C_{1-5} -, un grupo $C(O)R^{23}$, donde R^{23} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical C_{1-20} -cicloalquilalquilo con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxí-, amino, C_{1-8} -monalquil o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos,

- carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C_{1-20} ,
o grupos aciloxi- C_{1-20} - como
sustituyentes, o, junto con el átomo de
N, es un radical polimetilenimino con 4
a 6 átomos de C o un radical morfolino,
- R^7 y $R^{7'}$ son en cada caso, independientemente entre
sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de
halógeno,
- R^9 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena
lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de
carbono, que puede estar fluorado en forma
parcial o total, o un radical etinilo o prop-
1-inilo,
- R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,
- R^{16} es un grupo hidroxilo o un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$
u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el
correspondiente significado indicado en R^1 ,
- R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un
átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

~~R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,~~
 ~~R^{16} es un grupo hidroxilo o un grupo $R^{18}O$, $R^{20}SO_2$~~
~~u $OC(O)R^{22}$ con R^{18} , R^{20} y R^{22} con el~~
~~correspondiente significado indicado en R^1 ,~~
 ~~R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre~~
~~sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de~~
~~halógeno.~~

R^{16} puede estar, en cada caso, en la posición α o β .

Según una variante de la invención, se prefieren los derivados de gonatrieno, donde R^7 y $R^{7'}$ son un átomo de hidrógeno, R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-ino, R^{16} es un grupo hidroxilo y R^{17} y $R^{17'}$ son, en cada caso, un átomo de hidrógeno.

Además, se prefieren las siguientes combinaciones de sustitución de halógeno, con preferencia flúor, en el átomo de C 7 y 17: 7-mono o 7-di y R^{17} y $R^{17'}$ en cada caso un hidrógeno, 17-mono o 17-di y R^7 y $R^{7'}$ en cada caso un hidrógeno y 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di. La posición 7α o 17β se prefiere en los compuestos monofluorados.

Otra variante de la invención prevé, en especial, aquellos compuestos, donde R^{16} es un grupo $R^{18}O$ o $R^{20}SO_2O$ con R^{18} y R^{20} con el significado indicado en R^3 .

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los siguientes compuestos:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

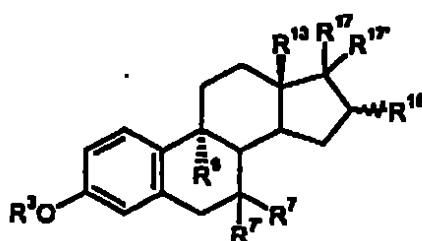
9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

REIVINDICACIONES

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



(I)

donde los radicales R^3 , R^7 , R^{17} , R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde

R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxí-, amino, monalquil- C_{1-8} - o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o

distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo- C_{1-20} , o grupos aciloxi- C_{1-20} como sustituyentes, un radical COR^{19} -acilo, donde R^{19} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R^{18} es un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-5} , un grupo $C(O)R^{23}$, donde R^{23} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical cicloalquilalquilo C_{4-15} con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo,

- trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxí-, amino, monalquil-C₁₋₈- o dialquil-C₁₋₈-amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C₁₋₂₀, o grupos aciloxi- C₁₋₂₀ como sustituyentes, o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,
- R^7 y $R^{7'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R^9 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-ínilo,
- R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,
- R^{16} es un grupo hidroxí o un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el correspondiente significado indicado en R^3 ,

R^{17} y $R^{17'}$

son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

~~no saturado, opcionalmente halogenado en forma parcial o total con hasta 10 átomos de carbono, un radical cicloalquilo C_3-C_4 opcionalmente sustituido, un radical cicloalquilalquilo C_4-C_{14} opcionalmente sustituido o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,~~

~~R^7 y $R^{7'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,~~

~~R^8 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-ino,~~

~~R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,~~

~~R^{16} es un grupo hidroxilo o un grupo $R^{18}O$, $R^{20}SO_2$ u $OC(O)R^{22}$ con R^{18} , R^{20} y R^{22} con el correspondiente significado indicado en R^1 ,~~

~~R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de~~

administración farmacéutica que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos se tratan 16 α - y 16 β -hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que portan sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como una o más dobles ligaduras describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos en comparación con el útero y/o efectos marcados con respecto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador de 5HT2a. La invención también se refiere a la producción y a la utilización terapéutica de estos compuestos y a la administración farmacéutica de formas que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos son 16-alfa- y 16-beta-hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que pueden portar otros sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como presentar una o más dobles ligaduras adicionales en los anillos B, C y D.

Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en la mujer, frecuentemente ocasionado por disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen, se abren nuevas posibilidades terapéuticas mediante la aplicación de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad *in*

~~halógeno-~~

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α , R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-ino, R^{16} es un grupo hidroxilo y R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α .

PCT-ANTRAG

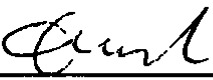
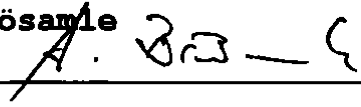
52344AWO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 11.06.2003 12:29:41 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)
0-5	Antragssuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	52344AWO
I	Bezeichnung der Erfindung	9-ALPHA-SUBSTITUIERTE ESTRATRIENE ALS SELEKTIV WIRKSAME ESTROGENE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
II-4	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	Muellerstrasse 178 D-13353 Berlin Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	+49 30 468 11532
II-9	Telefaxnr.	+49 30 468 12058
II-10	e-mail	Andreas.Broesamle@Schering.de
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KOSEMUND, Dirk
III-1-5	Anschrift:	Ulan-Bator-Str. 51 D-99091 Erfurt Deutschland

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MÜLLER, Gerd
III-2-5	Anschrift:	Magdelstieg 132 D-07745 Jena Deutschland
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HILLISCH, Alexander
III-3-5	Anschrift:	Herderstr. 28 D-07743 Jena Deutschland
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FRITZEMEIER, Karl-Heinrich
III-4-5	Anschrift:	Rabenstr. 5a D-15503 Berlin Deutschland
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MUHN, Peter
III-5-5	Anschrift:	Markgrafenstr. 61 D-13465 Berlin Deutschland
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Es ist weder ein Anwalt noch ein gemeinsamer Vertreter benannt; folgende Anschrift soll benutzt werden als	bes. Zustellanschrift
IV-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	Corporate Patents Muellerstrasse 178 D-13342 Berlin Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	+49 30 468 11532
IV-1-4	Telefaxnr.	+49 30 468 12058
IV-1-5	e-mail	Andreas.Broesamle@Schering.de

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	11 Juni 2002 (11.06.2002)
VI-1-2	Nummer	102 26 326.4
VI-1-3	Staat	DE

VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	38	-
IX-3	Ansprüche	6	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	50	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Durst	
X-1-3	Eigenschaft	i.A. 	
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-2-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Brösamle	
X-2-3	Eigenschaft	i.V. 	
VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN			
10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung		

PCT-ANTRAG

52344AWO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 11.06.2003 12:29:41 PM

10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

SOLICITUD PCT

Original (para PRESENTACIÓN) - Impreso el 1.06.2003 12:29:41 PM

0	A completar por la oficina de presentación	
0-1	Referencia Internacional	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre del Organismo de presentación y "PCT International Application"	
0-4	Fomulario PCT/RO/101 Solicitud PCT	PCT-EASY Versión 2.92 (actualizado el 01.01.2003)
0-4-1	Elaborado utilizando	
0-5	Requerimiento El firmante solicita que la presente solicitud internacional sea considerada según el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Organismo de Presentación (Seleccionado por el solicitante)	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Referencia del solicitante o del agente	52344AWO
I	Título de la invención	Estratrienos 9-alfa-sustituidos como estrógenos de eficacia selectiva
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es	Solo solicitante
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados
II-4	Nombre	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Dirección	Muellerstrasse 178 D - 13353 Berlin Alemania
II-6	Nacionalidad (estado)	DE
II-7	Residencia (estado)	DE
II-8	Teléfono N°	+49 30 468 - 12876
II-9	Telefax N°	+49 30 468 - 12058
II-10	E-mail	Andreas.Broesamle@schering.de
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es	Solo inventor
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	KOSEMUND, Dirk
III-1-5	Dirección	Ulan-Bator-Str. 51 D - 99091 Erfurt Alemania
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es	Solo inventor
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MÜLLER, Gerd
III-2-5	Dirección	Magdelstieg 132 D - 07745 Jena Alemania
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es	Solo inventor
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	HILLISCH, Alexander
III-3-5	Dirección	Herderstr. 28 D - 07743 Jena Alemania
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es	Solo inventor
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	FRITZMEIER, Karl-Heinrich
III-4-5	Dirección	Rbenstr. 5a D - 15503 Berlin Alemania
III-5	Solicitante y/o inventor	
III-5-1	Esta persona es	Solo inventor
III-5-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	MUHN, Peter
III-5-5	Dirección	Markgrafenstr. 61 D - 13465 Berlin Alemania
III-6	Solicitante y/o inventor	
III-6-1	Esta persona es	
III-6-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	
III-6-5	Dirección	

SOLICITUD PCT

2/4

161

Original (para PRESENTACIÓN) - Impreso el 26.03.2003 02:16:26 PM

52313BWO

III-9	Agente o representante común; o dirección postal particular No se nombra ningún agente ni un representante común Se debe utilizar la siguiente dirección:	Dirección postal mencionada
IV-1-1 IC-1-2	Nombre Dirección	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Corporate Patentes D - 13342 Berlín Alemania
IV-1-3	Teléfono N°	+49 30 468 - 12876
IV-1-4	Telefax N°	+49 30 468 - 12058
IV-1-5	E.mail	Andreas.Broesamle@schering.de
V	Designación de estados	
V-1	Patente regional (otros tipos de protección o de procedimientos están indicados, en caso necesario, en comillas tras la(s) determinación(ones) correspondientes	AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW y todo otro estado que sea miembro del Protocolo de Harare y signatario del PCT; EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM y todo otro estado que sea miembro del Acuerdo de Patentes Euroasiático y signatario del PCT; EP: AT, BE, BG, CH & LI, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR y todo otro estado que sea miembro del Acuerdo de Patentes Europeo y signatario del PCT; OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG y todo otro estado que sea miembro del OAPI y signatario del PCT;
V-2	Patente nacional (otros tipos de protección o de procedimientos están indicados, en caso necesario, en comillas tras la(s) determinación(ones) correspondientes	AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH & LI, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
V-5	Declaración referente a determinaciones preventivas Adicionalmente a las determinaciones tomadas en los ítem V-2 y V-3, el solicitante, según regla 4.9, párrafo b, toma también todas las demás determinaciones permitidas por el PCT, con excepción de los estados indicados en el punto V-6. El solicitante declara que que estas determinaciones adicionales se encuentran sometidas a una confirmación y que cada determinación adicional no confirmada en el término de 15 meses a partir de la fecha de prioridad vale como abandonada luego de finalizado tal plazo	
V-6	Estados exceptuados de la declaración acerca de determinaciones preventivas	Ninguno

SOLICITUD PCT

3/4

52313BWO 162

Original (para PRESENTACIÓN) – Impreso el 26.03.2003 02:16:26 PM

VI-1	Reivindicación de una solicitud nacional anterior		
VI-1-1	Fecha de presentación	11 de junio de 2002 (11.06.2002)	
VI-1-2	Número	102 26 326.4	
VI-13	Estado	DE	
VII-1	Organismo de Búsqueda Internacional seleccionado	Oficina de Patentes Europea (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Declaraciones	Cantidad de declaraciones	
VIII-1	Declaración acerca de la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración acerca del derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente a la fecha de la solicitud internacional	-	
VIII-3	Declaración acerca del derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de una solicitud anterior a la fecha de la solicitud internacional	-	
VIII-4	Declaración de inventor (solo ante la determinación de los E.E.U.U.)	-	
VIII-5	Declaración acerca de revelaciones inofensivas o de excepciones por falta de novedad	-	
IX	Listado de verificación	Cantidad de hojas	Dato(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-1	Solicitud (Incluida la hoja de declaraciones)	5	-
IX-2	Descripción	38	-
IX-3	Reivindicaciones	6	-
IX-4	Resumen	1	EZABST00.TXT
IX-5	Ilustración(ones)	0	-
IX-7	TOTAL	50	-
	Antecedentes adjuntos	Antecedente(s) en papel	Archivo(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-8	Hoja para el cálculo de tasas	✓	-
IX-17	PCT-EASY Disquete	-	Disquete
IX-19	Número de la figura de las ilustraciones a publicar con el resumen		
IX-20	Idioma	Alemán	
X-1	Firma del solicitante, del agente o del representante común		
X-1-1	Nombre	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-1-2	Nombre del firmante	Durst	
X-1-3	Carácter	Firmado	
X-2	Firma del solicitante, del agente o del representante común		
X-2-1	Nombre	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-2-2	Nombre del firmante	Dr. Brösamle	
X-2-3	Carácter	Firmado	

A COMPLETAR POR EL ORGANISMO DE PRESENTACIÓN

10-1	Fecha de ingreso real de esta solicitud internacional	
10-2	Ilustración(ones)	
10-2-1	Ingresadas	
10-2-2	No ingresadas	
10-3	Fecha de ingreso modificada como consecuencia de documentos o ilustración(ones) para completar esta solicitud internacional ingresados posteriormente pero en término	

SOLICITUD PCT

52313BWO

Original (para PRESENTACIÓN) – Impreso el 26.03.2003 02:16:26 PM

10-4	Fecha de ingreso en término de la corrección según el artículo PCT 11(2)	
10-5	Organismo de búsqueda internacional	ISA/EP
10-6	Envío del ejemplar de la búsqueda postergado hasta el pago de la tasa de búsqueda	

A COMPLETAR POR LA OFICINA INTERNACIONAL

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

PATENT COOPERATION TREATY

164

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlin

Patente
25. Aug. 2003

AE
FR

Date of mailing (day/month/year) 05 August 2003 (05.08.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52344AWO	International application No. PCT/EP03/06172 ✓

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

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

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT(all designated States)

International filing date : 11 June 2003 (11.06.03)

Priority date(s) claimed : 11 June 2002 (11.06.02)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 29 July 2003 (29.07.03)

List of designated Offices :

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

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

EP : AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR

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

National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,

EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,

MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,

TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Bruno LE FEUVRE
Facsimile No. (41-22) 338-7080	Telephone No. (41-22) 338 7096

Europäisches Patentamt
Generaldirektion 2

D – 80298 München

Schering AG
Corporate Patents

E: alberto.bertucco@schering.de

T: +49.30.468- 192322

+49.30.468- 11 11

F: +49.30.468- 12058

Your Ref. Your letter dated Our Ref. (please indicate when replying)
PCT/EP03/06172 03.08.2004 52344AWO (A. Bertucco)

Date
2004-08-31

International Patent Application No. PCT/EP03/06172

Applicant: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
ur Reference: 52344AWO

To the Written Opinion under Rule 66 PCT dated 03.08.2004

(Authorized Officer: Fritz, M.)

The applicant refers to the Written Opinion under Rule 66 PCT dated 03.08.2004.

The applicant is submitting a new page 2, 2a, 7, 7a and 8 of the description and a new page 39, 39a and 40 of the claims, replacing page 2, 7 and 8 of the description and page 39 and 40 of the claims as originally filed.

1. The steroid derivatives disclosed in the cited prior art, documents D1.

We positively acknowledge the opinion of the Authorized Officer stating the novelty of the subject matter according to the present application over D1.

DE 199 06 159 A (D1) describes novel compounds as pharmaceutical agents which have in vitro a higher affinity to estrogen receptor preparations of the rat prostate than to estrogen receptor preparations of the rat uterus and which preferably have in vivo a preferential effect on bones as compared to the uterus and/or a marked effect with regard to the stimulation of the expression of the 5HT2a receptor and transporter. The invention also relates to the production and to the use in therapy of these compounds and to pharmaceutical administration forms containing said novel compounds. The novel compounds are 16 alpha

Postal address:
Schering AG
D-13342 Berlin, Germany
For visitors:
Müllerstr. 178, Berlin-Mitte
www.schering.de

Executive board:
Hubertus Erlen (Chairman)
Ulrich Körtlin
Lutz Lingnau
Marc Rubin
Jörg Spielerkötter
Günter Stock

Chairman of the supervisory board:
Giuseppe Vita

Registered seat: Berlin
Trade register:
AG Charlottenburg 83 HRB 283

Commerzbank AG, Berlin
Acct. No. 108 700 600, Bank No. 100 400 00
ING BHF-Bank AG, Berlin
Acct. No. 70 045 224, Bank No. 100 202 00
Deutsche Bank AG, Berlin
Acct. No. 2415 008, Bank No. 100 700 00

Addressee

Our Ref.

52344AWO (A. Bertucco)

Date

2004-08-31

Page

2

and 16 beta hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene which carry additional substituents at the steroid backbone and one or more additional double bonds on the B, C and/or D rings.

To meet the requirements of Rule 5 (1)(ii) PCT, document D1 has been identified in the description, according to the official language of the procedure, discussing the relevant background art disclosed therein. In so doing we took particular care in meeting the PCT requirements relative to the insertion of fresh matter.

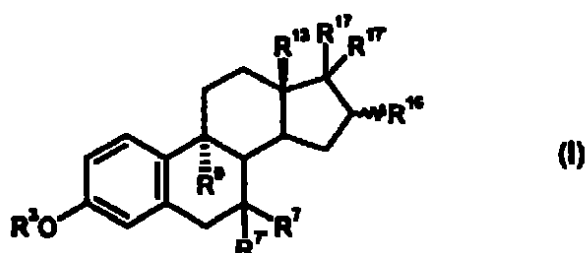
2. The newly filed claims and description.

Newly filed claim 1 was redrafted in the official language of the procedure in order to meet the Authorized Officer objections.

In particular the wording "*gegebenenfalls substituiert*" used to define specific groups for the substituents of formula (I) was deleted. Said specific groups are defined in the newly filed claim 1 according to the corresponding definitions as reported at page 10 of the description as originally filed.

Newly filed claim 1 reads as follows:

"1. *9 α -substituierte Estra-1,3, 5(10)-trinderivate der allgemeinen I*



worin die Reste R^3, R^7, R^{13}, R^{16} sowie R^{17} und $R^{17'}$ unabhängig voneinander folgende Bedeutung besitzen:

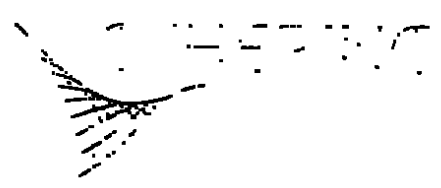
R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe R^{18} , worin

R^{18} ein gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe, ein ~~gegebenenfalls-substituierter~~ Aryl-, Heteroaryl- oder Alkylrest, ein substituierter Aryl-, Heteroarylrest oder Alkylrest mit ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-,

Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl) amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C₁-C₂₀-Acyl oder C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen als Substituenten, ein Acylrest COR¹⁸, worin R¹⁸ ein gegebenenfalls-substituierter, gerad- oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogener Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, oder
 R¹⁸ eine Gruppe R²⁰SO₂-bedeutet, worin

R²⁰ eine R²¹R²²N - Gruppe ist, wobei R²¹ und R²² unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₅- Alkylrest, eine Gruppe C(O)R²³, worin R²³ einen gegebenenfalls-substituierten gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls-substituierten Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl-, -hexyl- oder -heptylgruppe, einen gegebenenfalls substituierten C₄-C₁₅-Cycloalkyl-alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil und mit einem Alkylteil von bis zu 8 Kohlenstoffatome oder einen gegebenenfalls-substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest darstellt, oder ein substituierter Aryl-, Heteroarylrest oder Aralkylrest mit ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₈-alkyl)- oder Di(C₁₋₈-alkyl) amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C₁-C₂₀-Acyl oder C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen als Substituenten oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten,

R⁷ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom,



Addressee

Our Ref.

52344AWO (A. Bertucco)

Date

2004-08-31

Page

4

- R^8 ein gerad-oder verzweigt-kettiger Alkenyl-oder Alkinylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriert sein kann, oder ein Ethinyl-oder Prop-1-inylrest
- R^{13} eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
- R^{16} eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ oder $OC(O)R^{23}$ mit R^{18} , R^{20} und R^{23} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung,
- R^{17} und $R^{17'}$ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom."

The amendment to claim 1 with reference to R^{18} and R^{23} for the substituted Aryl- and Heteroaryl-rest are supported at page 11 lines 6-12 of the specification as originally filed.

The newly defined C_3 - C_7 -Cycloalkylrest finds support at page 10 line 20 of the description as originally filed.

C_4 - C_{15} -Cycloalkyl-alkylrest in the newly drafted claim 1 finds support at page 10 line 23-27 of the description as originally filed.

It is believed that the features described in the newly drafted claim 1, in the light of the above remarks, are new, original and cannot be derived from any other document cited in the international search report.

At the same time also Claims 2 to 23 as originally filed should be considered novel and meeting the requirements of Art. 33 (2), 33 (3) PCT.

We believe the application is now in order for a positive International Preliminary Examination Report being issued. However, in case of further major objections, we are ready to discuss the matter of the present application directly with the Authorized Officer during an informal interview.

Yours sincerely,

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

i.A.

A. Bertucco

Corporate Patents

ppa.

Dr. C. Noeske-Jungblut

Corporate Patents

Encl.: new page 2, 2a, 7, 7a and 8 of the description and new page 39, 39a and 40 of the claims.

durch Veresterung erhaltene Derivate, wie z.B. das 17 β -Estradiol-valerat, eingesetzt werden.

Wegen der stimulierenden Wirkung der verwendeten Estrogene auf das Endometrium, die zu einer Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos führt (Harlap S 1992, Am J Obstet Gynecol 168: 1988-1992), werden in der Hormonersatztherapie vorzugsweise Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparate eingesetzt. Die gestagene Komponente in der Estrogen/Gestagen-Kombination vermeidet eine Hypertrophie des Endometriums, allerdings ist mit der gestagen-haltigen Kombination auch das Auftreten ungewünschter Zwischenblutungen verknüpft.

Eine neuere Alternative zu den Estrogen/Gestagen-Kombinationspräparaten stellen selektive Estrogene dar. Bisher werden unter selektiven Estrogenen solche Verbindungen verstanden, die estrogenartig auf Gehirn, Knochen und Gefäßsystem, aufgrund ihrer antiuterotrophen (d.h. antiestrogenen) Partialwirkung aber nicht proliferativ auf das Endometrium wirken.

Eine Klasse von Substanzen, die das gewünschte Profil eines selektiven Estrogens teilweise erfüllen, sind die sogenannten 'Selective Estrogen Receptor Modulators' (SERM) (R.F. Kauffman, H.U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). Es handelt sich hierbei um Partialagonisten des Estrogenrezeptorsubtyps 'ER α '. Dieser Typ von Substanzen ist allerdings ineffektiv hinsichtlich der Therapie akuter postmenopausaler Beschwerden, wie z.B. Hitzewallungen. Als Beispiel für ein SERM sei das kürzlich für die Indikation Osteoporose eingeführte Raloxifen genannt.

~~[2] Bei der Behandlung von Fertilitätsstörungen der Frau, häufig verursacht durch chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion eröffnen sich durch den Einsatz neuer selektiver Estrogene ebenfalls neue Therapiemöglichkeiten. Die in vitro Fertilitätsbehandlung ist ein seit mehr als 20 Jahren etabliertes Verfahren. Zahlreiche Methoden zur Behandlung der ovariell bedingten Infertilität mit exogenen Gonadotropinen sind bekannt. Durch Gabe von Gonadotropinen wie FSH (FSH = Follikel Stimulierendes Hormon) soll eine~~

- DE-A-19906159 beschreibt neue Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe, die in vitro eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus und in vivo eine präferentielle Wirkung am Knochen im Vergleich zum Uterus aufweisen, deren
- 5 Herstellung, ihre therapeutische Anwendung und pharmazeutischen Darreichungsformen, die die neuen Verbindungen enthalten. Bei den Verbindungen handelt es sich um 16 α - und 16 β -Hydroxy-estra,1,3,5(10)-estratriene, die am Steroid-Gerüst weitere Substituenten tragen sowie in den B-, C-und/oder D-Ringen eine oder mehrere zusätzliche Doppelbindungen aufweisen können.
- 10 Für die Behandlung von Fertilitätsstörungen der Frau, häufig verursacht durch chirurgisch, medikamentös oder anders bedingter ovarieller Dysfunktion eröffnen sich durch den Einsatz neuer selektiver Estrogene ebenfalls neue Therapiemöglichkeiten. Die in vitro Fertilitätsbehandlung ist ein seit mehr als 20 Jahren etabliertes Verfahren. Zahlreiche Methoden zur Behandlung der ovariell
- 15 bedingten Infertilität mit exogenen Gonadotropinen sind bekannt. Durch Gabe von Gonadotropinen wie FSH (FSH = Follikel Stimulierendes Hormon) soll eine.

(I)

5 worin die Reste $R^3, R^7, R^7, R^8, R^{13}, R^{18}$ sowie R^{17} und R^{17} unabhängig
voneinander folgende Bedeutung besitzen:

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe R^{18} , worin

10 R^{18} ein gerad-oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter
Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine
Trifluormethylgruppe, ein Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest, ein
substituierter Aryl-, Heteroarylrest mit ein Methyl-, Ethyl-,
Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-,
Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-,
15 Amino-, Mono(C_{1-8} -alkyl)- oder Di(C_{1-8} -alkyl) amino, wobei beide
Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino,
wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind,
Carboxyl, Carboxyalkoxy, C_1 - C_{20} -Acyl oder C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen
als Substituenten, ein Acylrest COR^{18} , worin R^{18} ein, gerad-oder
20 verzweigt-kettiger, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter,
teilweise oder vollständig halogenierter Kohlenwasser- stoffrest mit
bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, oder

R^{18} eine Gruppe $R^{20}SO_2$ -bedeutet, worin

25 R^{20} eine $R^{21}R^{22}N$ - Gruppe ist, wobei R^{21} und R^{22} unabhängig
voneinander ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_5 - Alkylrest, eine
Gruppe $C(O)R^{23}$, worin R^{23} einen gerad- oder verzweigt-kettigen,
gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, teilweise oder
vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10
Kohlenstoffatomen, einen Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl-, -hexyl-
oder -heptylgruppe, einen C_4 - C_{15} -Cycloalkyl-alkylrest mit einem
30 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil und mit einem
Alkylteil bis zu 8 kohlenstoffatome oder einen Aryl-, Heteroaryl-
oder Aralkylrest darstellt, oder ein substituierter Aryl-,
Heteroarylrest mit ein Methyl, Ethyl-, Trifluormethyl-,
Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-,
35 Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-,
Mono(C_{1-8} -alkyl)- oder Di(C_{1-8} -alkyl) amino, wobei beide

- Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C₁-C₂₀-Acyl oder C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen als Substituenten oder, zusammen mit dem
- 5 N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten,
- R⁷ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom,
- R⁸ ein gerad-oder verzweigt-kettiger Alkenyl-oder Alkinylrest mit 2 bis 6
- 10 Kohlenstoffatomen, der teilweise oder vollständig fluoriert sein kann, oder ein Ethinyl-oder Prop-1-ynylrest
- R¹³ eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
- R¹⁶ eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe R¹⁶O-, R²⁰SO₂- oder OC(O)R²³ mit R¹⁶, R²⁰ und R²³ jeweils in der unter R³ angegebenen Bedeutung,
- 15 R¹⁷ und R¹⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom.

- ~~[2]¹³ eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
 R^{18} eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $R^{18}O$, $R^{20}SO_2$ oder $OC(O)R^{23}$ mit R^{18} , R^{20} und R^{23} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung,
 5 R^{17} und R^{17} jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein
 [3] Halogenatom.~~

R^{18} kann jeweils in der α - oder β -Position stehen.

- 10 Gemäß einer Variante der Erfindung werden Gonatrienderivate bevorzugt, worin R^7 und R^7 ein Wasserstoffatom, R^9 eine Vinyl-, Ethinyl- oder Prop-1-ynylgruppe, R^{18} eine Hydroxygruppe und R^{17} und R^{17} jeweils ein Wasserstoffatom sind.

- Weiterhin sind folgende Kombinationen aus Halogensubstitution, vorzugsweise
 15 Fluor, am C-Atom 7 und 17 bevorzugt: 7-mono oder 7-di und R^{17} sowie R^{17} jeweils ein Wasserstoff, 17-mono oder 17-di und R^7 sowie R^7 jeweils ein Wasserstoff sowie 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di. Die 7 α - bzw. die 17 β -Position ist bei den Monofluorverbindungen bevorzugt.

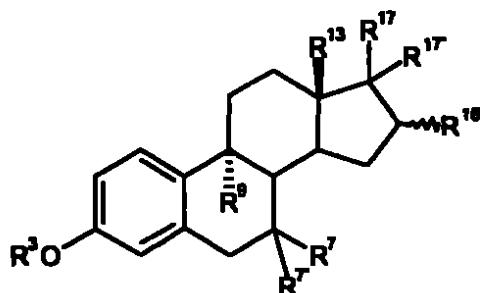
- 20 Eine weitere Variante der Erfindung sieht insbesondere Verbindungen vor, worin R^{18} für eine Gruppe $R^{18}O$ - oder $R^{20}SO_2O$ - mit R^{18} und R^{20} jeweils in der unter R^3 angegebenen Bedeutung steht.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind die folgenden Verbindungen

- 25 9 α -Vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 9 α -Allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18 α -Homo-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18 α -Homo-9 α -allyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 3-Methoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 30 9 α -Allyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 18 α -Homo-3-methoxy-9 α -vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol
 18 α -Homo-9 α -allyl-3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

Patentansprüche

- 5 1. 9a-substituierte Estra-1,3, 5(10)-trinderivate der allgemeinen I



(I)

- 10 worin die Reste $R^3, R^7, R^7, R^8, R^{13}, R^{16}$ sowie R^{17} und $R^{17'}$ unabhängig voneinander folgende Bedeutung besitzen:

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe R^{18} , worin

- 15 R^{18} ein gerad-oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Trifluormethylgruppe, ein Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest, ein substituierter Aryl-, Heteroarylrest mit ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C_{1-8} -alkyl)- oder Di(C_{1-8} -alkyl) amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C_1 - C_{20} -Acyl oder C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen als Substituenten, ein Acylrest COR^{18} , worin R^{18} ein, gerad-oder verzweigt-kettiger, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter, teilweise oder vollständig halogener Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen ist, oder

- 25 R^{18} eine Gruppe $R^{20}SO_2$ -bedeutet, worin R^{20} eine $R^{21}R^{22}N$ - Gruppe ist, wobei R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen C_1 - C_5 - Alkylrest, eine Gruppe $C(O)R^{23}$, worin R^{23} einen gerad- oder verzweigt-kettigen,
- 30

- 5 gesättigten oder bis zu dreifach ungesättigten, teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl-, -hexyl- oder -heptylgruppe, einen C₄-C₁₅-Cycloalkyl-alkylrest mit einem 3 bis 7 Kohlenstoffatome im Cycloalkylteil und mit einem Alkylteil von bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest darstellt, oder ein substituierter Aryl-, Heteroarylrest mit ein Methyl-, Ethyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, 10 Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono(C₁₋₅-alkyl)- oder Di(C₁₋₅-alkyl) amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di (aralkyl) amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch oder verschieden sind, Carboxyl, Carboxyalkoxy, C₁-C₂₀-Acyl oder C₁-C₂₀- 15 Acyloxy-Gruppen als Substituenten oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten,
- R⁷ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom,
- 20 R⁹ ein gerad-oder verzweigt-kettiger Alkenyl-oder Alkynylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der teilweise oder vollständig fluoriert sein kann, oder ein Ethinyl-oder Prop-1-ynylrest
- R¹³ eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
- R¹⁶ eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe R¹⁸O-, R²⁰SO₂- oder OC(O)R²³ 25 mit R¹⁸, R²⁰ und R²³ jeweils in der unter R³ angegebenen Bedeutung,
- R¹⁷ und R¹⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom.

30

2	1	ungesättigten, gegebenenfalls teilweise oder vollständig halogenierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten C₃-C₇-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C₄-C₁₅-Cycloalkylalkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, Heteroaryl- oder Aralkylrest darstellt, oder, zusammen mit dem N-Atom, einen Polymethyleniminorest mit 4 bis 6 C-Atomen oder einen Morpholinorest, bedeuten,
5		
10		R⁷ und R⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom, R⁹ ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls teilweise oder vollständig fluoriert sein kann, oder ein Ethinyl- oder Prop-1-ynylrest R¹³ eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe, R¹⁶ eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe R¹⁸O-, R²⁰SO₂- oder OC(O)R²³ mit R¹⁸, R²⁰ und R²³ jeweils in der unter R³ angegebenen Bedeutung, R¹⁷ und R¹⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom.
20		
3		

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R³ ein Wasserstoffatom ist.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin R⁷ ein Wasserstoffatom oder ein α -ständiges Fluoratom, R⁹ eine Vinyl-, Ethinyl- oder Prop-1-ynylgruppe, R¹⁶ eine Hydroxygruppe und R¹⁷ ein Wasserstoffatom oder ein α -ständiges Fluoratom ist.

Oficina de Patentes Europea

Schering AG

Corporate Patents

Su ref.:	Vuestra carta del:	Nuestra Ref. (rogamos indicarla en la respuesta):	Fecha:
PCT/EP 03/06172	03.08.2004	52344AWO (A. Bertucco)	2004-08-31

Solicitud de Patente Internacional N°: PCT/EP 03/06172

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Referencia: 52344AWO

**Con referencia a la posición escrita según la regla PCT 66 y
fecha el 03.08.2004**

(Funcionario autorizado: Fritz. M.)

El solicitante se refiere a la posición escrita según la regla PCT 66 y fecha el 03.08.2004.

El solicitante envía nuevas hojas 2, 2a, 7, 7a y 8 de la descripción y nuevas hojas 39, 39a y 40 de las reivindicaciones, las que reemplazan a las hojas 2, 7 y 8 de la descripción y a las hojas 39 y 40 de las reivindicaciones que fueron presentadas originalmente.

1. Los derivados esteroides revelados en el estado de la técnica mencionado, documentos D1

Admitimos positivamente la posición del funcionario autorizado exponiendo la novedad del objeto acorde con la presente solicitud por medio de D1.

La DE 199 06 159 A (D1) describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos en comparación con el útero y/o efectos marcados con respecto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador de 5HT2a. La invención también se refiere a la producción y a la utilización terapéutica de estos compuestos y a la administración farmacéutica de formas que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos son 16-alfa- y 16-beta-hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que portan sustituyentes adicionales en el eje y una o más dobles ligaduras en los anillos B, C y D.

Para cumplir los requisitos de la regla PCT 5 (1)(ii), se identifica el documento D1 en la descripción de acuerdo con el lenguaje oficial del procedimiento, discutiendo allí el estado de la técnica relevante revelado en el mismo. Al hacer esto tuvimos particular cuidado en cumplir los requisitos PCT relacionados con la inserción de material nuevo.

2. Las nuevas descripción y reivindicaciones presentadas

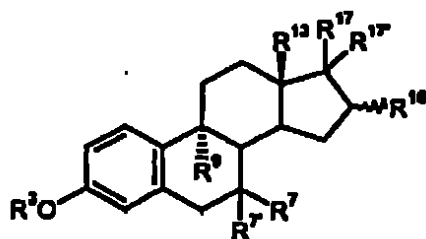
La nueva reivindicación 1 presentada fue nuevamente vertida en el lenguaje oficial del procedimiento, a los

fines de cumplir con las objeciones del funcionario autorizado.

En particular, fue eliminada la expresión "en casos dados, sustituidos" ("gegebenenfalls substituiert") utilizada para definir grupos específicos para los sustituyentes de la fórmula (I). Tales grupos específicos están definidos, en la nueva reivindicación 1 presentada, de acuerdo con las correspondientes definiciones, como está reportado en la hoja 10 de la descripción presentada originalmente.

La nueva reivindicación 1 presentada se lee como sigue:

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituidos de la fórmula general (I)



(I)

donde los radicales R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde
 R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometi-

lo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo ~~especialmente sustituido~~, un resto arilo, heteroarilo o aralquilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, monalquil- C₁₋₈- o dialquil C₁₋₈-amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C₁₋₂₀, o grupos aciloxi- C₁₋₂₀ como sustituyentes, un radical acilo COR¹⁹, donde R¹⁹ es un radical hidrocarburo ~~especialmente sustituido~~, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, ~~especialmente~~ halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R¹⁸ es un grupo R²⁰SO₂, donde

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, donde R²¹ y R²² son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₃, un grupo C(O)R²³, donde R²³ es un radical hidrocarburo ~~especialmente sustituido~~, de cadena lineal o ramificada, saturado

o hasta tres veces no saturado, ~~espe-~~
~~cialmente~~ halogenado en forma parcial o
total, con hasta 10 átomos de carbono,
un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo,
hexilo o heptilo ~~especialmente sustitui-~~
~~do~~, un radical cicloalquilalquilo C_4-C_{15}
con 3 a 7 átomos de carbono en la parte
cíclica y una parte alquilo con hasta 8
átomos de carbono ~~especialmente susti-~~
~~tuido~~ o un radical arilo, heteroarilo o
aralquilo ~~especialmente sustituido~~ o un
resto arilo, heteroarilo o aralquilo con
un metilo, etilo, trifluorometilo, pen-
tafluoroetilo, trifluorometiltio-, me-
toxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor,
cloro, bromo, yodo), hidroxí-, amino,
monalquil C_{1-8} - o dialquil C_{1-8} -amino,
donde los dos grupos alquilo son idénti-
cos o distintos, di(aralquil)amino-,
donde los dos grupos alquilo son idénti-
cos o distintos, carboxilo, carboxial-
coxilo, acilo C_{1-20} , o grupos aciloxi- C_{1-}
20 como sustituyentes, o, junto con el
átomo de N, es un radical polimetileni-
mino con 4 a 6 átomos de C o un radical

morfolino,

- R^7 y $R^{7'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R^9 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar ~~especialmente~~ fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-inilo,
- R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,
- R^{16} es un grupo hidroxilo o un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el correspondiente significado indicado en R^9 ,
- R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

Las correcciones de la reivindicación 1 con referencia a R^{18} y R^{23} para el radical arilo y heteroarilo sustituido están sustentados en la hoja 11, renglones 6 - 12, de la especificación presentada originalmente.

Los nuevos radicales cicloalquilo C_{3-7} definidos encuentran sustento en la hoja 10, renglón 20, de la descripción presentada originalmente.

El radical cicloalquilo C_{4-15} de la nuevamente redactada reivindicación 1 encuentra sustento en la hoja 10,

renglones 23 - 27, de la descripción presentada originalmente.

Entendemos que, a la luz de las observaciones anteriores, las características descritas en la nuevamente redactada reivindicación 1 son novedosas y no pueden ser derivadas de algún otro documento mencionado en el informe de búsqueda internacional.

Al mismo tiempo, también las reivindicaciones 2 a 23, tal como fueron presentadas originalmente, pueden ser consideradas novedosas y cumplen los requisitos del artículo PCT 33 (2) y 33 (3).

Entendemos que la solicitud está ahora en condiciones de ser sometida a un Informe de Examen Preliminar Internacional positivo. No obstante, en caso de presentarse más objeciones, estamos dispuestos a discutir el objeto de la presente solicitud directamente con el funcionario autorizado, en una entrevista informal.

Saludos de forma

Firmas

Adjunto: nuevas hojas 2, 2ª, 7, 7ª y 8 de la descripción y nuevas hojas 39, 39ª y 40 de las reivindicaciones.

pueden utilizarse derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el valerato de 17 β -estradiol.

Debido al efecto estimulante de los estrógenos usados sobre el endometrio, que produce un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap, S., 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), se aplican con preferencia en la terapia de reemplazo hormonal preparados combinados de estrógeno/gestágeno. El componente gestágeno en la combinación estrógeno/gestágeno evita una hipertrofia del endometrio, sin embargo, también está ligada con la combinación con contenido de gestágeno la presencia de hemorragias intermenstruales no deseadas.

Los estrógenos selectivos representan una alternativa más novedosa para los preparados combinados de estrógeno/gestágeno. Hasta ahora se entiende por estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan en forma de estrógenos sobre el cerebro, los huesos y el sistema vascular debido a su efecto parcial antiuterotrófico (es decir, antiestrogénico), pero no en forma proliferativa sobre el endometrio.

Una clase de sustancias que satisfacen el perfil deseado de un estrógeno selectivo en forma parcial son los llamados "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant, 1995, DNAP 8 (9): 531-539). En este caso se trata de agonistas parciales del subtipo de receptores de estrógenos 'ER α '. Sin embargo, este tipo de sustan-

cias es ineficaz en cuanto a la terapia de trastornos posmenopáusicos agudos como, por ejemplo, las sofocaciones. Como ejemplo de un SERM se hace mención del raloxifeno introducido hace poco tiempo para la indicación osteoporosis.

~~Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en la mujer, frecuentemente ocasionado por disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen, se abren nuevas posibilidades terapéuticas mediante la aplicación de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad in vitro es un procedimiento establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para el tratamiento de infertilidad de origen ovárico con gonadotropinas exógenas. Administrando gonadotropinas como FSH (FSH = Follicle Stimulating Hormone, hormona estimulante de los folículos) de~~
be

La DE-A-19906159 describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos en comparación con el útero, su producción, su utilización terapéutica y formas de administración farmacéutica que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos se tratan 16α - y 16β -hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que portan sustituyentes adicionales

en la estructura esteroidea, así como una o más dobles ligaduras describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos en comparación con el útero y/o efectos marcados con respecto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador de 5HT2a. La invención también se refiere a la producción y a la utilización terapéutica de estos compuestos y a la administración farmacéutica de formas que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos son 16-alfa- y 16-beta-hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que pueden portar otros sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como presentar una o más dobles ligaduras adicionales en los anillos B, C y D.

Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en la mujer, frecuentemente ocasionado por disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen, se abren nuevas posibilidades terapéuticas mediante la aplicación de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad *in vitro* es un procedimiento establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para el tratamiento de infertilidad de origen ovárico con gonadotropinas exógenas. Administrando gonadotropinas como FSH (FSH = *Follikel Stimu-*

lierendes Hormon, 'hormona estimulante de los folículos) debe

donde los radicales R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde

R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, C_{1-8} -monalquil- C_{1-8} o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, C_{1-20} -acilo, o grupos aciloxi- C_{1-20} - como sustituyentes, un radical acilo COR^{19} , donde R^{19} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R^{18} es un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} son,

independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo-C₁₋₅-, un grupo C(O)R²³, donde R²³ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical C₁₋₂₀-cicloalquilalquilo con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxí-, amino, C₁₋₈-monalquil o dialquil-C₁₋₈-amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C₁₋₂₀, o grupos aciloxi-C₁₋₂₀- como sustituyentes, o, junto con el átomo de

N, es un radical polimetilenimino con 4
a 6 átomos de C o un radical morfolino,
R⁷ y R^{7'} son en cada caso, independientemente entre
sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-
geno,
R⁹ es un radical alquenilo o alquinilo de cadena
lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de car-
bono, que puede estar fluorado en forma par-
cial o total, o un radical etinilo o prop-1-
inilo,
R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,
R¹⁶ es un grupo hidroxí o un grupo R¹⁸O-, R²⁰SO₂-
u OC(O)R²³ con R¹⁸, R²⁰ y R²³ con el correspon-
diente significado indicado en R³,
R¹⁷ y R^{17'} son en cada caso, independientemente entre sí, un
átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

~~R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,~~
 ~~R^{16} es un grupo hidroxí o un grupo $R^{18}O$, $R^{20}SO_2$~~
~~u $OG(O)R^{22}$ con R^{18} , R^{20} y R^{22} con el correspon-~~
~~diente significado indicado en R^1 ,~~
 ~~R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre~~
~~sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-~~
~~geno.~~

R^{16} puede estar, en cada caso, en la posición α o β .

Según una variante de la invención, se prefieren los derivados de gonatrieno, donde R^7 y $R^{7'}$ son un átomo de hidrógeno, R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-ínilo, R^{16} es un grupo hidroxí y R^{17} y $R^{17'}$ son, en cada caso, un átomo de hidrógeno.

Además, se prefieren las siguientes combinaciones de sustitución de halógeno, con preferencia flúor, en el átomo de C 7 y 17: 7-mono o 7-di y R^{17} y $R^{17'}$ en cada caso un hidrógeno, 17-mono o 17-di y R^7 y $R^{7'}$ en cada caso un hidrógeno y 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di. La posición 7α o 17β se prefiere en los compuestos monofluorados.

Otra variante de la invención prevé, en especial, aquellos compuestos, donde R^{16} es un grupo $R^{18}O-$ o $R^{20}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{20} con el significado indicado en R^3 .

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los siguientes compuestos:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

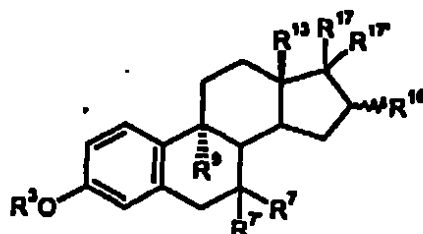
9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

REIVINDICACIONES

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



(I)

donde los radicales R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, monalquil- C_{1-8} - o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo-

C₁₋₂₀, o grupos aciloxi-C₁₋₂₀- como sustituyentes, un radical COR¹⁹-acilo, donde R¹⁹ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R¹⁸ es un grupo R²⁰SO₂, donde

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, donde R²¹ y R²² son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₅, un grupo C(O)R²³, donde R²³ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical cicloalquilalquilo C₄₋₁₅ con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor, cloro,

- bromo, yodo), hidroxí-, amino, monalquíl- C_{1-8} - o dialquíl- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquíl)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C_{1-20} , o grupos aciloxi- C_{1-20} como sustituyentes, o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,
- R^7 y $R^{7'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R^9 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-inilo,
- R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,
- R^{16} es un grupo hidroxí o un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el correspondiente significado indicado en R^3 ,
- R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

~~no saturado, opcionalmente halogenado en forma parcial o total con hasta 10 átomos de carbono, un radical cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido, un radical cicloalquilalquilo C_4-C_{15} opcionalmente sustituido o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,~~

~~R^7 y $R^{7'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,~~

~~R^8 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-ino,~~

~~R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,~~

~~R^{16} es un grupo hidroxilo o un grupo $R^{18}O$, $R^{20}SO_2$ u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el correspondiente significado indicado en R^1 ,~~

~~R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,~~

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α , R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un grupo hidroxil y R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α .

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

18 December 2003 (18.12.03)

Applicant's or agent's file reference

52344AWO

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP03/06172 ✓

International filing date (day/month/year)

11 June 2003 (11.06.03) ✓

Priority date (day/month/year)

11 June 2002 (11.06.02)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 December 2003 (18.12.03) under No. WO 03/104253

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

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

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación para informar al solicitante de la
comunicación de la Solicitud Internacional a
las oficinas designadas

A:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlín
ALEMANIA

(Regla PCT 47.1(c), primera oración)

Fecha de envío (día/mes/año):		
18 de diciembre de 2003 (18.12.03)		
Referencia del solicitante o del agente:	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
52344AWO		
Solicitud Internacional N°:	Fecha de presentación (día/mes/año):	Fecha de prioridad (día/mes/año):
PCT/EP 03/06172	11 de junio de 2003 (11.06.03)	11 de junio de 2002 (11.06.02)
Solicitante:		
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

- Se notifica por este medio que, tal como está previsto en el artículo 20, la Oficina Internacional ha comunicado la Solicitud Internacional a las siguientes Oficinas designadas, con la fecha indicada arriba como fecha de envío:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM

De acuerdo con la regla 47.1(c), tercera oración, estas oficinas aceptarán la presente notificación como evidencia concluyente de que la comunicación de la solicitud Internacional tuvo lugar debidamente en la fecha de envío indicada arriba, no siendo necesario que el solicitante suministre una copia de la Solicitud Internacional a la(s) oficina(s) designada(s).
- Las siguientes oficinas designadas renunciaron hasta ahora a tal requerimiento de una comunicación:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

La comunicación se hará a estas oficinas solo ante su requerimiento. Además, estas oficinas no requieren al solicitante que suministre una copia de la Solicitud Internacional (regla 49.1(a-bis)).
- A esta notificación se adjunta una copia de la Solicitud Internacional, tal como fuera publicada por la Oficina Internacional el 18 de diciembre de 2003 (18.12.2003), bajo el número WO 03/104253.
- Plazo para presentar una demanda de Examen Preliminar Internacional y para ingresar en la fase nacional.**

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

En la práctica, los plazos distintos a 30 meses se seguirán aplicando, por varios períodos de tiempo, con respecto a ciertas oficinas designadas o seleccionadas. Para actualizaciones normales de los plazos aplicables (20, 21, 30 o 31 meses u otros plazos), Oficina por Oficina, referimos a *PCT Gazette* y a *PCT Applicant Guide*, volumen II, National Chapters, todos disponibles del sitio de Internet de WIPO, en <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Para presentar una demanda de Examen Preliminar Internacional, ver *PCT Applicant Guide*, volumen I/A, Chapter IX. Solo un solicitante con nacionalidad de o residencia en un estado signatario del PCT sometido al capítulo II posee el derecho de presentar una demanda de Examen Preliminar Internacional (en la actualidad, todos los estados signatarios están sometidos al capítulo II).

Es responsabilidad única del solicitante monitorear todos estos plazos.

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Judith Zahra
Facsímil N°: (41-22) 740.14.35 Formulario PCT/IB/308 (abril 2002)	Teléfono N°: (41-22) 338 91.11

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Notificación de Recepción de Copia Registrada

(Regla PCT 24.2(a))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:

SCHERING AG
Corporate Patents
Müllerstrasse 178
13342 Berlin

Fecha de envío (día/mes/año): 05 de agosto de 2003 (05.08.03)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente: 52344AWO	Solicitud Internacional N°: PCT/EP 03/06172

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

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

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (para todos los países designados)

Fecha de recepción	11 de junio de 2003 (11.06.03)
Fecha de prioridad reivindicada	11 de junio de 2002 (11.06.02)
Fecha de recepción de la copia registrada por La Oficina Internacional	29 de julio de 2003 (29.07.03)

Lista de Oficinas designadas:

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

ATENCIÓN

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

Además, el solicitante debe prestar atención a la información contenida en el anexo, relacionada con:

- ☒ plazo para ingresar en la fase nacional – ver información importante actualizada (como la de abril de 2002)
- ☒ confirmación de designaciones preventivas (si es necesario)
- ☒ requerimientos con respecto a documentos de prioridad (si es necesario)

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

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Bruno LE FEUVRE
Facsímil N°: (41-22) 338.70.80	Teléfono N°: (41-22) 338 7096
Formulario PCT/IB/301 (abril 2002)	005783207

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlin

10 June 2003 AB
FK

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2003 (29.10.03)	
Applicant's or agent's file reference 52344AWO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/06172 ✓	International filing date (day/month/year) 11 June 2003 (11.06.03) ✓
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 June 2002 (11.06.02)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 June 2002 (11.06.02)	102 26 326.4	DE	02 Sept 2003 (02.09.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338-7080	Authorized officer Chantal AUMAITRE Telephone No. (41-22) 338 8669
---	--

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

202

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

SCHERING AG
Corporate Patents
Müllerstrasse 178
13342 Berlin

Fecha de envío (día/mes/año): 29 de octubre de 2003 (29.10.03)	
Referencia del solicitante o del agente: 52344AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 03/06172	Fecha de presentación (día/mes/año): 11 de junio de 2003 (11.06.03)
Fecha de publicación Internacional (día/mes/año): Aún sin publicar	Fecha de prioridad (día/mes/año): 11 de junio de 2002 (11.06.02)
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

- Se notifica al solicitante por medio de la presente de la fecha de recepción (excepto cuando aparecen las letras "NR" en la columna derecha) por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) indicada(s) abajo. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido a la Oficina Internacional, en cumplimiento de la PCT 17.1(a) o (b).
- Esta actualiza y reemplaza cualquier notificación anterior concerniente al envío o transmisión de documentos de prioridad.
- Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional pero que no cumple con la regla PCT 17.1(a) o (b). En tal caso, la atención del solicitante se debe dirigir a la regla 17.1(c), que establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.
- Las letras "NR" que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que no fue recibido por la Oficina Internacional o del que el solicitante no requirió a la Oficina Receptora que lo prepare y transmita a la Oficina Internacional, como establece la regla 17.1(a) o (b), respectivamente. En tal caso, la atención del solicitante se debe dirigir a la regla 17.1(o), que establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

<u>Fecha de Prioridad</u>	<u>Solicitud de Prioridad</u>	<u>País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT</u>	<u>Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad</u>
11 de junio de 2002 (11.06.02)	102 26 326.4	DE	02 de septiembre de 2003 (02.09.03)

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Chantal AUMAITRE

Facsimil N°: (41-22) 338.70.80

Teléfono N°: (41-22) 338 8669

Formulario PCT/IB/304 (julio 1998)

005935062

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 203

Radicacion : 05000566 00000000

Fecha (IMP): 2005-01-05 15:28:28

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 474
FECHA : ENERO 4 DE 2005

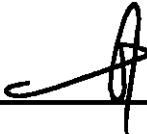
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PRIETO GUTIERREZ Y CARRIZO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33236392	04/01/2005	63,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
		TOTAL :	21,000.00

SOM: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIBENTE Y NO PODRA SER

204

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05000566 00000000 Folios: 203
Fecha (DD) 2005-01-05 15:26 20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(+)
MODELO DE UTILIDAD	()	(+)
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	(+)
Datos de Identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(+)
- Descripción de la invención	()	(+)
Dibujos de ser estas pertinentes	()	(+)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	(+)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Claudia M. Nueva

Fecha

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
GUTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado(a)
Schering AG

N.º 12024

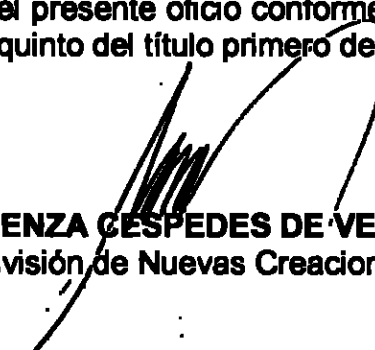
No de Expediente	05-566
Solicitud internacional	PCT/EP03/06172
Fecha límite inicio fase nacional	2005-02-11
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- El solicitante debe adjuntar la traducción de las modificaciones efectuadas a la solicitud, previas a la fecha límite para ingreso a fase nacional (modificaciones de enero 7 y 11 de 2005 efectuadas a la solicitud internacional).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

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

04 FEB. 2005
202063