



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-15699

21 EXPEDIENTE No.

54 TITULO Procedimientos microbiológicos para preparar
na hidroxesteroides 7a-sustituidos.

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C 12P 33/10 A61K31/56, A61P15

71 SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74 APODERADO Gustavo Hollmann Prestepo

22 BOGOTA, D.C., 21 de febrero de 2005

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 94-09-2005

① **SOLICITUD DE**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE (71)	Nombre SCHERING AKTIENGESellschaft	IDENTIFICACION	
	Dirección Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania	CC ☐	NIT ☐
	Nacionalidad o Domicilio Berlin, Alemania	CE ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución Alemania	Cual _____	
	Teléfono _____	Fax _____	Número _____
	E-mail _____		

③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO	IDENTIFICACION	
	Dirección Cra 11ª No 94-76 - Of 308	CC ☒	NIT ☐
		CE ☐	Otro ☒
		Cual _____	
	Teléfono 6161948	Fax 6163976	Número 2 878 023 TP 5903
	E-mail _____		

④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre ZORN Ludwig
	Dirección Ostlanderweg 45a,
	Nacionalidad o Domicilio 13509 Berlin, Alemania

continúa folio 2

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2003/008111 Fecha Julio 24 de 2003

Publicación Internacional No NO 2004/011663 A2

Publicación Internacional No NO 2004/011663 A3 Fecha Febrero 5 de 2003

⑥ Título (54) PROCEDIMIENTOS MICROBIOLÓGICOS PARA PREPARAR 11 α -HIDROXIESTEROI-
DES 7 α -SUSTITUIDOS.

⑦ Clasificación Internacional (51) C12P 33/10. A61K31/56, A61P15/16

PRIORIDAD	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>Alemania</u>	<u>Julio 24, 2002</u>	<u>102 33 723.3</u>
	<u>Estados Unidos</u>	<u>Agosto 14, 2002</u>	<u>60/402,953</u>
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____

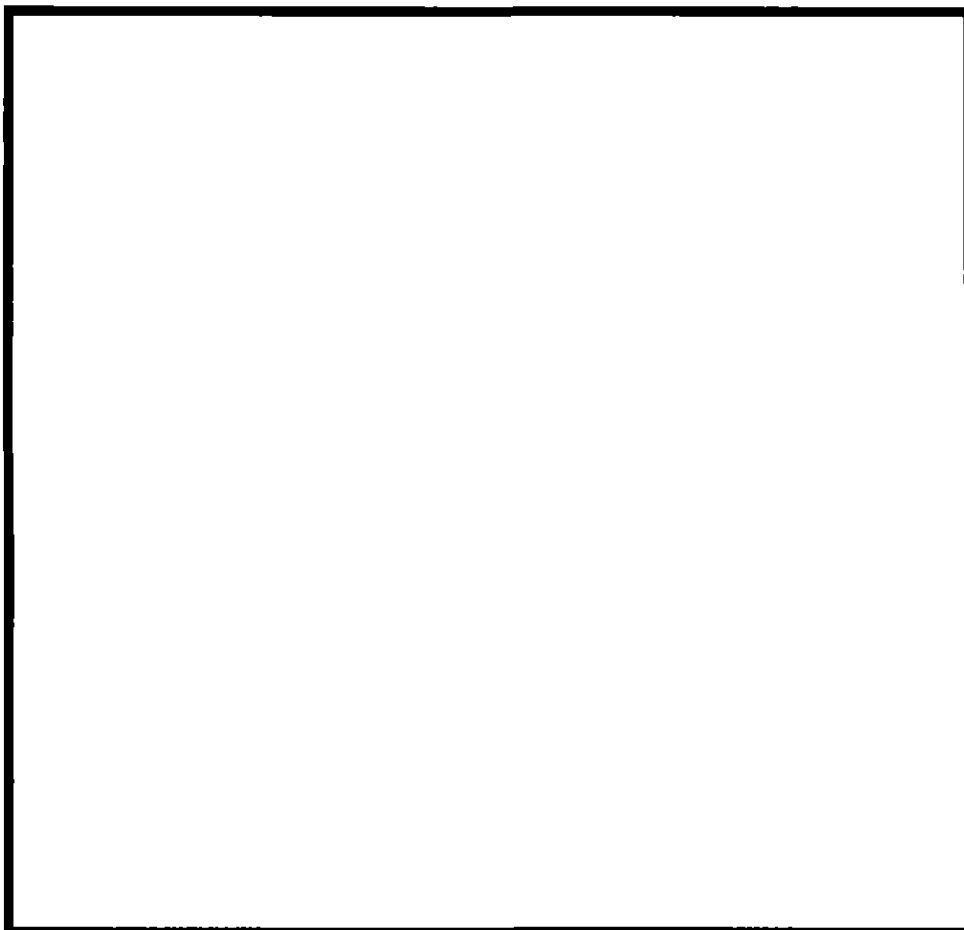
⑨ Comprobante de pago No. 05 - 12.915 Fecha Febrero 17, 2005

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

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite 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 y su traducción.

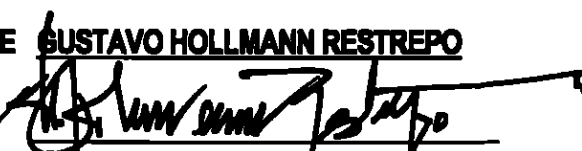
(11) FIGURA CARACTERISTICA



(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>
BOHLMANN Rolf	Kühler Weg 6a,	14055 Berlin, Alemania
GALLUS Norbert	Gützstr 25,	12099 Berlin, Alemania
KÜNZER Hermann	Turner Str 4,	13347 Berlin, Alemania
MUHN Hans-Peter	Markgrafenstr 61,	13465 Berlin, Alemania
NUBBEMEYER Reinhard	Wilhelmstr 9,	13467 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional

Copia formulario PCT/301 correspondiente a la notificación de recibo de la copia de archivo y su traducción al español

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

Copia formulario PCT/IB/306 correspondiente a la notificación de un cambio en la dirección de un inventor, con su traducción al español

Texto de la memoria descriptiva en español, el cual incluye las Reivindicaciones modificadas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 12,915
FECHA FEBRERO 17 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 05013699 00000000
Fecha (AMD): 2005-02-21 15:41:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios 220

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37884310	16/02/2005	1,772,000 00

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

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443 000 00
		TOTAL	\$ 443,000 00

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

El suscrito **ENCARGAD DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL
CONSULAD GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, 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

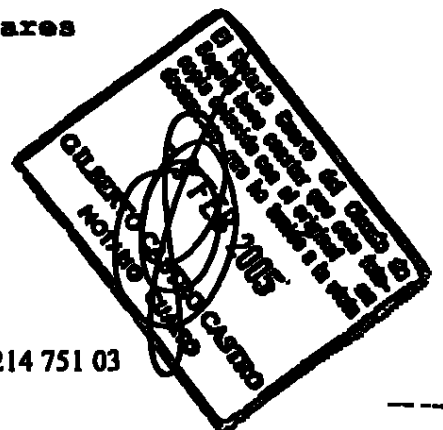
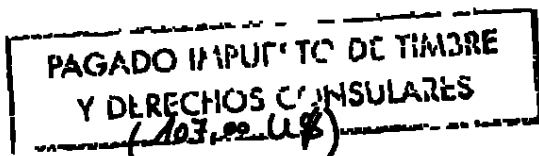
3 Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado

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



GERMAN NEIRA

Encargado de las Funciones
Consulares



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

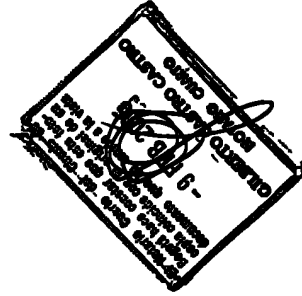
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322052
German Nave
FOLIO EN EL
LIBRO DE REGISTRO
AUTENTICACIONES

RESUMEN
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 14 12:47

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



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 offices 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 AKTIENGESFLLLSCHAFT
ppa

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr 178
D-13353 Berlin / Germany

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o
LUIS PATINO 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 recabar 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 enseñanzas, así como sus traspasos, 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 desigual 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

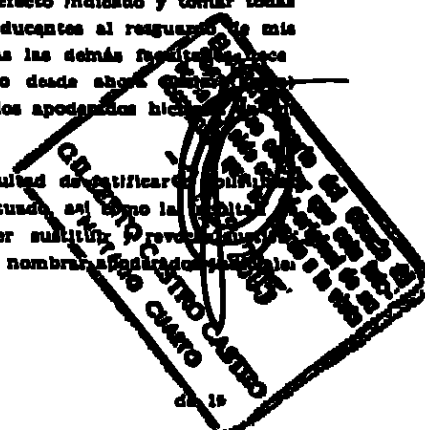
A este efecto, lo(s) faculta(amos) para elevar solicitudes formular descripciones enmiendas protestas declaraciones oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos pagar impuestos cuotes y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión recibir 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 creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora y en adelante válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en 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 sustituir o revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales

Firmado en

de de

de 19



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)

se(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

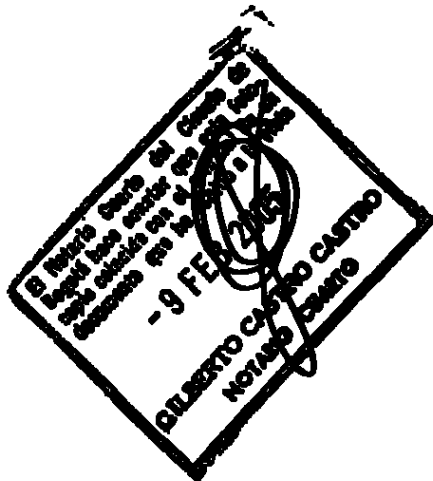
conforme a las leyes de

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

Firmado en

En 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 Schenng 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

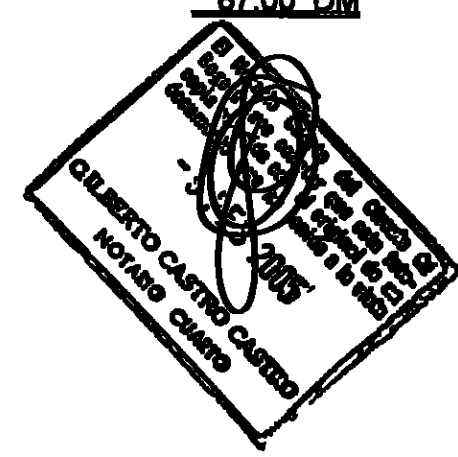
~~_____~~

Handwritten signature
Notarin

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert 20 000,00 DM
Beglaubigungsgebühr
Wegegebühr
Gebühr für Vertretungsbescheinigung
16 % Mehrwertsteuer

§ 45 I	25,00 DM
§ 58	25,00 DM
§ 150	25,00 DM
	<u>12,00 DM</u>
	<u>87,00 DM</u>

Handwritten signature
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

(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

Jul 58 1999

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 Agosto 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA
Que R. Getferdt que autoriza el
presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada
las funciones Encargado del Pres. elente
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
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento

AVE. ALCALDIA CONSULARES



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES
(Veintidos dólares 22.00 (c/99))

35 35 35 35
CINCO DE TEXA
14 P/2 17
CALIZACIONES
IF RANITAN C.

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 AKTIENGESELLSCHAFT 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 Mullerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

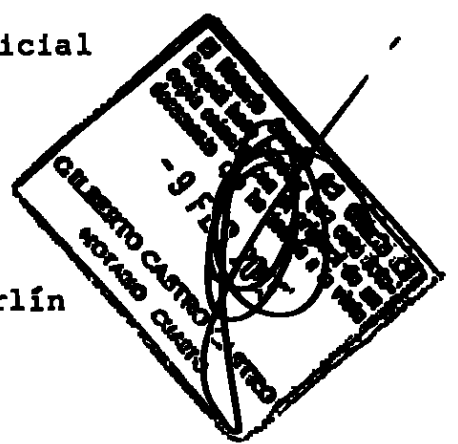
Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía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

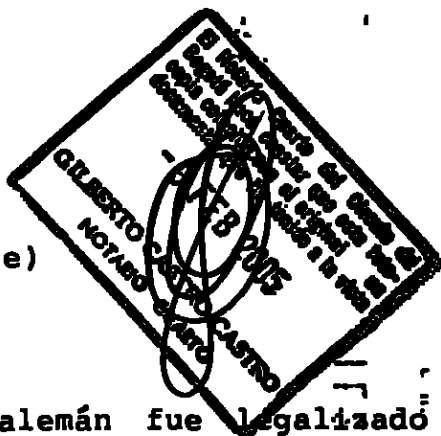
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

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. 2439

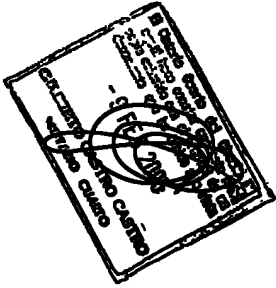
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

323271
ADOLF WATZKE
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 11:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAFF DE BOGOTA



BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Februar 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/011663 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C12P 33/10,
33/16, C07J 1/00, 3/00, 5/00, 7/00, 9/00, 11/00, 31/00,
41/00, A61K 31/56

(71) Anmelder (für alle Bestimmungszustände mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE] Muellerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP2003/008111

(72) Erfinder, und

(22) Internationales Anmeldedatum
24. Juli 2003 (24.07.2003)

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZORN, Lud-
wig [DE/DE] Ostendorferweg 45a, 13309 Berlin (DE).
BOHLMANN, Ralf [DE/DE] Köhler Weg 6a, 14055
Berlin (DE). GALLUS, Norbert [DE/DE] Götzstr. 25
12099 Berlin (DE). KÜNZER, Hermann [DE/DE]
Turiner Str. 4, 13347 Berlin (DE). MUHN, Hans-Pe-
ter [DE/DE] Markgrafenstr. 61 13463 Berlin (DE).
NUBEMMEYER, Reinhard [DE/DE] Wilhelmstr. 9
13467 Berlin (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

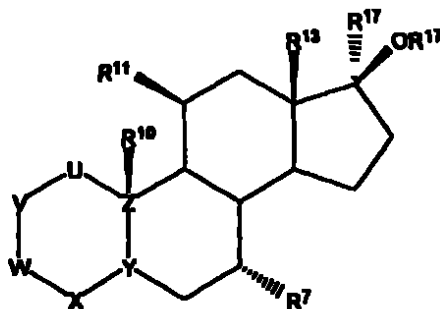
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität.
102 33 723.3 24. Juli 2002 (24.07.2002) DE
60402,953 14. August 2002 (14.08.2002) US

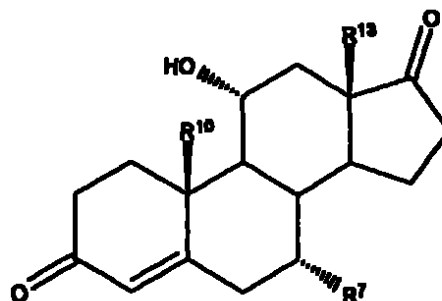
(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

(54) Title: MICROBIOLOGICAL METHOD FOR THE PRODUCTION OF 7 ALPHA-SUBSTITUTED 11 ALPHA-HYDROX
YSTEROIDS

(54) Bezeichnung: MIKROBIOLOGISCHE VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 7ALPHA-SUBSTITUIERTEN 11AL-
PHA HYDROXYSTEROIDEN



8,10,12



4,B

(57) Abstract: Disclosed is a new synthetic pathway for the production of precursors for the production of compounds having
general formula (8,10,12). During said synthesis, compounds of general formula (4,B) are produced in a microbiological reaction.
The meanings of radicals R⁷ R¹⁰ R¹¹ R¹³ R¹⁷ and R¹⁷ and group U V W X Y-Z are defined in the patent claims

(57) Zusammenfassung: Es wird ein neuer Syntheseweg für die Herstellung von Vorprodukten für die Herstellung von Verbin-
dungen mit der allgemeinen Formel (8,10,12) beschrieben. Bei dieser Synthese entstehen in einer mikrobiologischen Umset-
zung Verbindungen mit der allgemeinen Formel (4,B). Die Bedeutungen der Reste R⁷ R¹⁰ R¹¹ R¹³ R¹⁷ und R¹⁷ sowie der Gruppierung
U V W-X Y-Z sind in den Patentansprüchen angegeben.

WO 2004/011663 A2



(B1) Bestimmungsstaaten (*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, GR, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(B4) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches 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, TO).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und ersatz zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten

Fassung:

6. Mai 2004

(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe PCT Gazette Nr. 19/2004 vom 6. Mai 2004, Section II

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

Mikrobiologische Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroiden

Beschreibung

Die Erfindung betrifft mikrobiologische Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroiden, daraus herstellbare 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensteroidoide, Herstellungsverfahren für letztere Verbindungen sowie deren Verwendung und pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten. Außerdem betrifft die Erfindung weitere 7 α -substituierte 11 β -Halogensteroidoide, nämlich 7 α -substituierte Estra-1,3,5(10)-triene, die aus den 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroiden erhältlich sind.

Zur Therapie des Klimakterium virile und zur Entwicklung der männlichen Sexualorgane sowie zur männlichen Fertilitätskontrolle werden Androgene, insbesondere Testosteron, eingesetzt. Außerdem besitzen diese Hormone auch partielle anabole Wirkkomponenten, die unter anderem das Muskelwachstum fördern.

Das Klimakterium virile ist durch einen altersbedingten Rückgang der körpereigenen Androgenproduktion gekennzeichnet, so daß zu deren Behandlung ein Hormonersatz durchgeführt wird (HRT: hormone replacement therapy).

Die LH-RH-Gabe zur männlichen Fertilitätskontrolle führt neben einer Verminderung der Spermatogenese auch zur Ausschüttung von LH und zur Absenkung von Testosteronspiegeln und Libido, die durch Verabreichung von Testosteron-Arzneimitteln ausgeglichen werden (D. E. Cummings et al., "Prostate-Sparing Effects of the Potent Androgen 7 α -Methyl-19-Nortestosterone: A Potential Alternative to Testosterone for Androgen Replacement and Male Contraception", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 83, Nr. 12, Seiten 4212-4219 (1998)).

5 Eine Kombinationstherapie unter Gabe von Androgenen und einer gestagen wirksamen Komponente kann zur Kontrolle der männlichen Fertilität angewendet werden (siehe beispielsweise WO 01/60376 A sowie die darin zitierten Dokumente)

10 Bei einer Behandlung mit Testosteron hat sich gezeigt, daß sich Nebenwirkungen einstellen, insbesondere eine Vergrößerung der Prostata durch numerische Zunahme der Zellen und Drüsen des Stromas (BPH benigne Prostatahyperplasie) Bei dem durch 5 α -Reduktase vermittelten Metabolismus von Testosteron entsteht Dihydrotestosteron (DHT), das unter anderem zum Auftreten der BPH führen kann (Cummings et al , ibid , WO 99/13883 A1) Die Inhibition der 5 α -Reduktase wird daher zur Behandlung der BPH in der Klinik eingesetzt (Finasteride)

15 Der schnelle Metabolismus des androgenen Steroids Testosteron im Körper des Menschen führt ferner nicht nur zur Bildung des unerwünschten DHT, sondern auch dazu, daß eine orale Gabe hoher Dosen erforderlich ist, um den gewünschten Wirkspiegel von Testosteron zu erreichen Daher sind alternative Darreichungsformen, wie *i m*-Injektionen oder große Pflaster, nötig

20 Zum Ersatz des Testosterons in den erwähnten Indikationsbereichen wurde 7 α -Methyl-19-nortestosteron (MeNT) vorgeschlagen, das zum einen eine höhere biologische Wirksamkeit als Testosteron aufweist, da es eine höhere Bindungsaffinität zu den Androgenrezeptoren hat. Zum anderen widersteht es wegen einer sterischen Hinderung durch die 7 α -Methylgruppe vermutlich der Metabolisierung durch 5 α -Reduktase (Cummings et al , ibid , WO 99/13883 A1, WO 99/13812 A1, US-A-5,342,834)

30 Beim Metabolismus von Testosteron wird ferner ein geringer Teil dieser Verbindung durch Aromatisierung des Ringes A des Steroidsystems zu Estradiol umgesetzt, insbesondere im Gehirn, in der Leber und im Fettgewebe Estradiol ist hinsichtlich der Gesamtwirkung des Testosterons und dessen Metaboliten maßgeblich für das geschlechtsspezifische Verhalten und die Gonadotropin-

Regulation verantwortlich. Daher ist dessen Wirkung ebenso wie die des Testosterons für den erwachsenen Mann als günstig anzusehen (Cummings et al., *ibid.*)

5 Allerdings hat sich herausgestellt, daß die Pharmakokinetik von Testosteron nicht befriedigend ist. Insbesondere wird Testosteron bei oraler Darreichung schnell wieder ausgeschieden, so daß die Wirksamkeit und Wirkdauer von damit hergestellten Arzneimitteln unbefriedigend ist. Daher wurden auch andere Testosteron-Derivate synthetisiert. Derartige Derivate sind unter anderem in
 10 US-A-5,952,319 beschrieben, insbesondere 7 α -,11 β -Dimethylderivate von 19-Nortestosteron, nämlich 7 α -,11 β -Dimethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-on, 7 α -,11 β -Dimethyl-17 β -heptanoyloxyestr-4-en-3-on, 7 α -,11 β -Dimethyl-17 β -[(2-cyclopentylethyl)-carbonyl]-oxy-estr-4-en-3-on, 7 α -,11 β -Dimethyl-17 β -(phenylacetyloxy)-estr-4-en-3-on und 7 α -,11 β -Dimethyl-17 β -[[trans-4-(*n*-butyl)cyclohexyl]-carbonyl]-oxy-estr-4-en-3-on
 15

Die genannten 7 α -,11 β -Dimethylderivate weisen wie MeNT die vorgenannten Vorteile auf, einschließlich einer verbesserten Pharmakokinetik d.h. deren Wirksamkeit und Wirkdauer sind gegenüber Testosteron verbessert. Diese Derivate sind allerdings nur über einen aufwendigen Syntheseweg herstellbar
 20

Eine Synthese von Steroiden auf mikrobiologischem Wege ist in EP 0 900 283 B1 beschrieben. Dort wird angegeben, daß Estr-4-en-3,17-dion und Canrenon unter Verwendung eines Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus nigrans*, *Rhizopus arrhizus* und Stämmen des *Pestalotia*, in
 25 das korrespondierende 11 α -Hydroxyanalogon transformiert werden können. Allerdings wird in der Beschreibungseinführung auch auf Shibahara et al., *Biochim Biophys Acta*, 202 (1970) 172-179 hingewiesen, die berichtet haben, daß die mikrobiologische 11 α -Hydroxylierungsreaktion an Steroiden unvorhersagbar sei
 30

Von daher liegt der vorliegenden Erfindung das Problem zugrunde, Derivate des Testosterons zu finden, die gegenüber einer Reduktion mittels 5 α -Reduktase nicht empfindlich sind, die auch eine verbesserte Pharmakokinetik aufwer-

sen und die insbesondere leicht herstellbar sind. Ein sehr wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht demgemäß darin, zur besseren Zugänglichkeit der Vorprodukte ein Verfahren zu finden, mit dem die Vorprodukte leicht herstellbar sind.

5

Das der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Problem wird gelöst durch mikrobiologische Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten Steroiden nach den Ansprüchen 1, 3 und 6, 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensteroido-
 10 nach Anspruch 11, Verfahren zur Herstellung 7 α ,17 α -substituierter 11 β -Halogensteroido-
 nach den Ansprüchen 23, 24 und 25, die Verwendung dieser 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroido-
 nach Anspruch 26, pharmazeutische Präparate, die diese 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroido-
 nach Anspruch 27 sowie 7 α -substituierte 11 β -Halogenestra-1,3,5(10)-triene
 nach Anspruch 21. Bevorzugte Ausführungsformen der beanspruchten Gegen-
 15 stände sind in den Unteransprüchen angegeben.

Definitionen.

20 Die nachfolgenden Definitionen beziehen sich auf alle Teile der Beschreibung und der Ansprüche sowie auf das anliegende Schema I.

Alle Gruppierungen, Reste oder sonstigen strukturellen Einheiten können jeweils unabhängig voneinander innerhalb der angegebenen Bedeutungsbereiche variiert werden.
 25

Alle Alkyl-, Alkyliden-, Alkenyl-, Alkenylen-, Alkynyl-, Alkinylen-Gruppen können entweder geradkettig oder verzweigt sein. Beispielsweise kann eine Propenylgruppe durch eine der nachfolgenden chemischen Strukturen $-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$,
 30 $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ beschrieben werden. Somit fallen unter C₁- bis C₁₈-Alkyl beispielsweise Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl, *i*-Butyl, *t*-Butyl, *n*-Pentyl, *i*-Pentyl, *t*-Pentyl, *neo*-Pentyl, *n*-Hexyl, 1-Methyl-*n*-pentyl, 2-Methyl-*n*-pentyl, 3-Methyl-*n*-pentyl, 4-Methyl-*n*-pentyl, 1-Ethyl-*n*-butyl, 2-Ethyl-*n*-butyl usw.

Alicyclisches Alkyl ist entweder ein Cycloalkyl oder ein mit einer Alkylgruppe oder mehreren Alkylgruppen substituiertes Cycloalkyl, das direkt über den Cycloalkylring oder über eine der Alkylgruppen gebunden ist.

5

In gleicher Weise ist ein alicyclisches Alkenyl entweder ein Cycloalkenyl oder ein mit einer oder mehreren Alkenylgruppen oder mit einer oder mehreren Alkenyl- und Alkylgruppen oder mit einer oder mehreren Alkylgruppen substituiertes Cycloalkenyl oder Cycloalkyl, das direkt über den Cycloalkenylring oder
10 über eine der Alkenyl- oder gegebenenfalls Alkylgruppen gebunden ist, wobei mindestens eine Doppelbindung in dem alicyclischen Alkenyl enthalten ist.

Aryl kann zum einen Phenyl aber auch 1-Naphthyl, 2-Naphthyl sein. Aryl schließt grundsätzlich auch Heteroaryl mit ein, insbesondere 2-, 3- und 4-Pyridinyl, 2- und 3-Furyl-, 2- und 3-Thienyl, 2- und 3-Pyrrolyl, 2-, 4- und 5-Imidazolyl, Pyridazinyl, 2-, 4- und 5-Pyrimidinyl sowie 3- und 4-Pyridazinyl.

15

Halogen ist Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

20 **Pharmazeutisch verträgliche Additionssalze** sind Salze der entsprechenden Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren, beispielsweise mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Essigsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Weinsäure und Methansulfonsäure. Die Ester können insbesondere mit Bernsteinsäure gebildet werden.

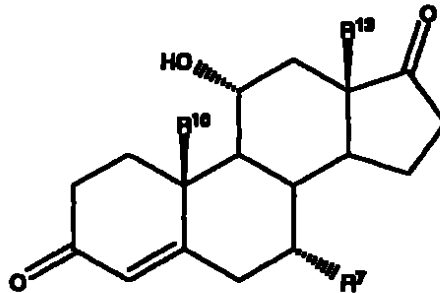
25

Hochgestellte Ziffern an den Symbolen R, beispielsweise R¹³, bezeichnen deren Stellung am Steroidringgerüst, wobei die C-Atome im Steroidringgerüst nach IUPAC-Nomenklatur numeriert sind. Hochgestellte Ziffern an den Symbolen C, beispielsweise C¹⁰, bezeichnen die Stellung des jeweiligen Kohlenstoffatoms im Steroidringgerüst.

30

Erfindungsbeschreibung:

Die neuartigen mikrobiologischen Verfahren dienen zur Herstellung der 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B



4,B

5

worin

R^7 die Gruppierung P-Q ist, wobei

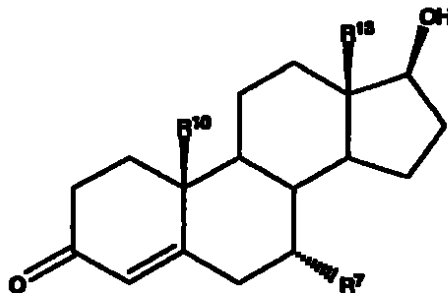
P ein C₁- bis C₄-Alkyl und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl- oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl (Alkyl teilweise oder vollständig fluoriert) darstellen und die Gruppierung P-Q über P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,

10

R^{10} für H, CH₃ oder CF₃ steht, und

R^{13} Methyl oder Ethyl ist.

15 In einer ersten Verfahrensvariante zur Herstellung dieser Substanzen wird ein geeignetes 7 α -substituiertes Steroid mit der allgemeinen Formel 3,A



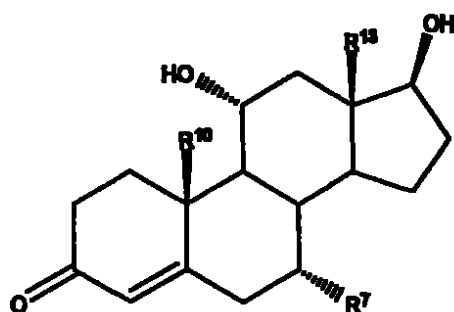
3,A

wonn R^7 , R^{10} und R^{13} dieselben Bedeutungen haben wie für die Verbindungen mit der allgemeinen Formel 4,B angegeben,

unter Verwendung eines Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp* und *Rhizopus sp*, in einem Verfahrensschritt hydroxyliert und oxidiert. Besonders bevorzugt sind *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus niger*, *Beauveria bassiana*, *Glomerella cingulata*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica* und *Rhizopus stolonifer*, wobei insbesondere *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus niger* (ATCC 9142), *Beauveria bassiana* (ATCC 7159), *Glomerella cingulata* (CBS 15226, CBS 23849, CBS 98089, ATCC 56596, ATCC 64682, IFO 6425), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837) und *Rhizopus stolonifer* (ATCC 15441) eingesetzt werden

Alternativ kann dieses mikrobiologische Herstellverfahren auch in zwei Stufen durchgeführt werden, wobei die Hydroxylierungs- und die Oxidationsreaktion in aufeinander folgenden Reaktionsschritten ablaufen. Der Reaktionsablauf kann über die Reaktionsdauer gesteuert werden. Indem die Reaktion beispielsweise nach einer bestimmten Reaktionszeit unterbrochen wird, kann die hydroxylierte, aber noch nicht oxidierte Spezies isoliert werden. Beide Verfahrensschritte können daher separat oder in einer Mischfermentation durchgeführt werden.

Hierzu kann die Verbindung mit der allgemeinen Formel 3,A in einem ersten mikrobiologischen Verfahrensschritt unter Verwendung eines ersten Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metarrhizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* und *Verticillium sp*, in 11-Stellung hydroxyliert werden, wobei sich ein 7 α -substituiertes Steroid mit einer Hydroxygruppe in 11 α -Stellung bildet. Diese Verbindung hat die allgemeine Formel C.



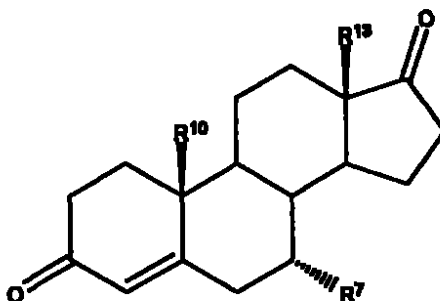
C

worin R^7 , R^{10} und R^{13} dieselben Bedeutungen haben wie zuvor für die Verbindungen mit der allgemeinen Formel 4,B angegeben. Besonders werden *Aspergillus* 5 *malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Beauveria bassiana*, *Gibberella fujikuroi*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Metarhizium anisopliae*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus stolonifer* und *Verticillium dahliae* eingesetzt. Hierbei werden insbesondere *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus niger* (ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* 10 (NRRL 405, CBS 13252, ATCC 46504), *Beauveria bassiana* (ATCC 7159, IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736), *Gibberella fujikuroi* (ATCC 14842), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16846, ATCC 16052, IFO 6459, IFO 6425, IFO 6470, CBS 98069, IFO 7478, IFO 5257, ATCC 64682, ATCC 15470), 15 *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Metarhizium anisopliae* (IFO 5940), *Nigrospora sphaerica* (ATCC 12772), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858, ATCC 34102, ATCC 34102), *Rhizopus stolonifer* (ATCC 6227b, ATCC 15441) und *Verticillium dahliae* (ATCC 11405) für die 20 Hydroxylierung eingesetzt.

Das Zwischenprodukt C wird danach in einem zweiten mikrobiologischen Verfahrensschritt unter Verwendung eines zweiten Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Bacillus* sp., *Mycobacterium* sp., *Nocardia* sp. und 25 *Pseudomonas* sp., unter Bildung der 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B oxidiert. Besonders werden *Bacillus lactimorbus*,

Bacillus sphaericus, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium smegmatis*,
Nocardia corallina, *Nocardia globerulea*, *Nocardia minima*, *Nocardia restrictus*,
Nocardia rubropertincta, *Nocardia salmonicolor* und *Pseudomonas testosteroni*
 verwendet, wobei insbesondere *Bacillus lactimorbus* (ATCC 245), *Bacillus*
 5 *sphaericus* (ATCC 7055), *Mycobacterium neoaurum* (ATCC 9626, NRRL B-
 3683, NRRL B-3805), *Mycobacterium smegmatis* (ATCC 14468), *Nocardia co-*
rallina (ATCC 31338) *Nocardia globerulea* (ATCC 9358), *Nocardia minima*
 (ATCC 19150), *Nocardia restrictus* (NCIB 10027), *Nocardia rubropertincta*
 (ATCC 14352), *Nocardia salmonicolor* (ATCC 19149) und *Pseudomonas*
 10 *testosteroni* (ATCC 11998) eingesetzt werden

In einer weiteren Verfahrensvariante können die Verbindungen mit der allge-
 meinen Formel 4,B in einer mikrobiologischen Reaktion aus 7 α -substituierten
 Steroiden mit der allgemeinen Formel D



D

15
 wenn R⁷, R¹⁰ und R¹³ dieselben Bedeutungen haben wie zu den Verbindungen
 mit der allgemeinen Formel 4,B angegeben, hergestellt werden. Diese Reaktion
 wird unter Verwendung eines Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe,
 umfassend, *Aspergillus* sp, *Beauveria* sp, *Curvularia* sp., *Gibberella* sp, *Glo-*
 20 *merella* sp, *Gnomonia* sp, *Haplosporella* sp., *Helicostylum* sp, *Nigrospora* sp.,
Rhizopus sp und *Syncephalastrum* sp, durchgeführt, wobei das Steroid-
 grundgerüst in 11 α -Stellung hydroxyliert wird und somit das 7 α -substituierte
 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4,B entsteht. Bevorzugt werden
Aspergillus alliaceus, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus ma-*
 25 *lignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus*
ochraceus, *Aspergillus variegatus*, *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Gib-*

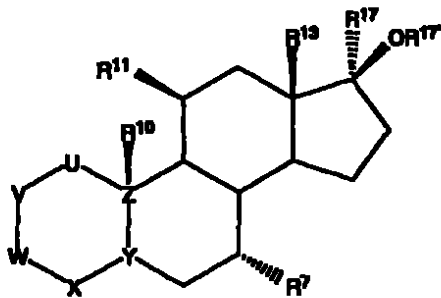
berella zeae, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helicostylum piriformae*, *Nigrospora sphaenica*, *Rhizopus oryzae* und *Syncephalastrum racemosum*, wobei insbesondere *Aspergillus alliaceus* (ATCC 10060), *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus nidulans* (ATCC 11267), *Aspergillus niger* (ATCC 9142, ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NRRL 405, ATCC 13252, ATCC 48504), *Aspergillus variegator* (ATCC 10067), *Beauveria bassiana* (IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12738, ATCC 7159), *Curvularia lunata* (IX3), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16848, IFO 6459, IFO 6425, IFO, 6470, ATCC 15093, ATCC 10529, IFO 5257, ATCC 56596, ATCC 64882), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837), *Helicostylum piriformae* (ATCC 8992), *Nigrospora sphaerica* (ATCC 12772), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858) und *Syncephalastrum racemosum* (IFO 4827) eingesetzt werden

Besonders geeignet sind Verfahren, bei denen 7 α -substituierte 11 α -Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B hergestellt werden, in denen unabhängig voneinander R⁷ für CH₃ steht und/oder R¹⁰ für H steht und/oder R¹³ für CH₃ steht.

Das Verfahren wird in üblicher Weise durchgeführt. Hierzu wird typischerweise zunächst eine sterilisierte Nährlösung für den Stamm hergestellt und diese Nährlösung dann mit der Kulturlösung des Stammes beimpft, um den Stamm anzuzüchten. Die auf diese Weise hergestellte Vorkultur wird dann auf einen Fermenter gegeben, der ebenfalls mit einer geeigneten Nährlösung beschickt ist. Vorzugsweise nach einer Anwuchphase für die Kultur des Stammes wird dann die Ausgangssubstanz zum Fermenter zugegeben, im vorliegenden Falle also entweder eine Verbindung mit der allgemeinen Formel 3,A oder eine Verbindung mit der allgemeinen Formel D, so daß die erfindungsgemäße Reaktion ablaufen kann. Nach Abschluß der Reaktion wird das Stoffgemisch in her-

kömmlicher Weise aufgereinigt, um das gewünschte 7 α -substituierte 11 α -Hydroxysteroid zu isolieren

Aus den so erhaltenen Verbindungen mit der allgemeinen Formel 4,B können
5 weitere erfindungsgemäße Verbindungen mit ebenfalls erfindungsgemäßen Herstellverfahren synthetisiert werden. Insbesondere stellen die 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8,10,12



8,10,12

10

worin

U-V-W-X-Y-Z für eine der Ringstrukturen C¹-C²-C³-C⁴=C⁵-C¹⁰,
C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ oder C¹-C²-C³-C⁴-C⁵-C¹⁰ steht, wobei in diesem Fall
eine Oxogruppe (=O) an W (=C⁵) gebunden ist, oder für die Ringstruktur
15 C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C⁸, wobei in diesem Falle der Rest OR³ an W (=C³)
gebunden ist,

R³ für H, C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkanoyl oder einen cyclischen C₃-
bis C₇-Ether mit dem O-Atom des OR³-Rests steht,

R⁷ die Gruppierung P-Q ist, wobei

20

P ein C₁- bis C₄-Alkyl und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl-
oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl (Alkyl teilweise oder vollständig fluoriert)
darstellt und die Gruppierung P-Q über P an das Steroidgrundge-
rüst gebunden ist,

R¹⁰ α - oder β -ständig sein kann und für H, CH₃ oder CF₃ steht und nur
dann vorhanden ist, wenn X-Y-Z nicht C⁴-C⁵=C¹⁰ ist,

25

R¹¹ ein Halogen ist,

- R^{13} Methyl oder Ethyl ist,
 R^{17} für H, C_1 - bis C_{18} -Alkyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkyl, C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, C_1 - bis C_{18} -Alkynyl, C_1 - bis C_{18} -Alkylaryl, C_1 - bis C_8 -Alkylennitril oder für die Gruppierung P-Q steht, wobei die Gruppierung P-Q die vorgenannte Bedeutung hat,
 R^{17} für H, C_1 - bis C_{18} -Alkyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkyl, C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, C_1 - bis C_{18} -Alkynyl oder C_1 - bis C_{18} -Alkylaryl steht, wobei R^{17} auch über eine Ketogruppe an die 17β -Oxygruppe gebunden sein kann, und wobei R^{17} auch zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen $NR^{18}R^{19}$ oder einer oder mehreren Gruppen SO_xR^{20} substituiert sein kann, wobei $x = 0, 1$ oder 2 und R^{18} , R^{19} und R^{20} jeweils unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie R^{17} haben können
- sowie deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze, Ester und Amide vorzuziehende Wirkstoffe dar. Diese durch weitere Verfahrensschritte aus dem 7α -substituierten 11α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4,B erhältlichen Verbindungen sind wertvolle Wirkstoffe mit stark androgener Wirkung ohne die erwähnten Nebenwirkungen. Diese Verbindungen eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln und insbesondere von wirksamen Kontrazeptiva und von Wirkstoffen zur Hormonersatztherapie (HRT)

Falls R^{17} mit einer Gruppe $NR^{18}R^{19}$ zusätzlich substituiert ist, kann es sich hierbei um eine Methylamino-, Dimethylamino-, Ethylamino-, Diethylamino-, Cyclohexylamino-, Dicyclohexylamino-, Phenylamino-, Diphenylamino-, Benzylamino- oder Dibenzylaminogruppe handeln

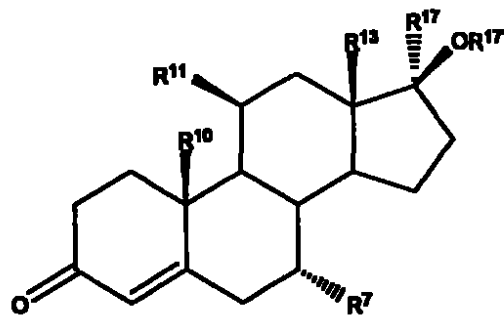
Besonders geeignete $7\alpha,17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroidoide mit der allgemeinen Formel 8,10,12 sind Verbindungen, bei denen U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$, $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$ oder $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^{10}$ steht.

Im ersten Fall (U-V-W-X-Y-Z = $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$) handelt es sich um Steroide mit der allgemeinen Formel 10

WO 2004/011663

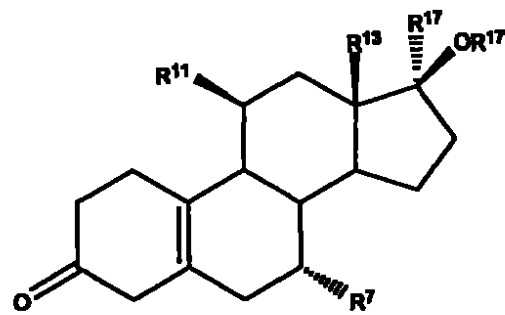
PCT/EP2003/008111

13



10

Im zweiten Fall (U-V-W-X-Y-Z = C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰) handelt es sich um Steroide mit der allgemeinen Formel 12

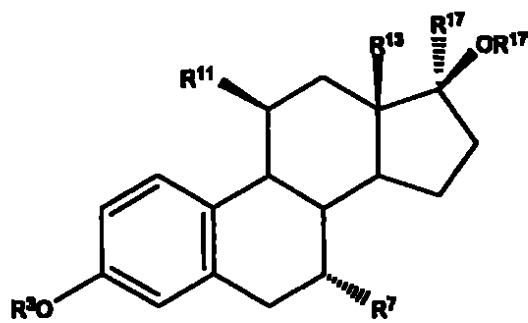


12

5

Bei den Verbindungen mit den allgemeinen Formeln 10 und 12 handelt es sich um androgene Verbindungen

- 10 Im dritten Fall (U-V-W-X-Y-Z = C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C⁶) handelt es sich um Steroide mit der allgemeinen Formel 8



8

Diese Verbindungen sind Estrogene (Estrogenrezeptor-affine Verbindungen)

- 5 In allen drei Fällen haben die Reste R^3 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{17} und $R^{17'}$ dieselben Bedeutungen wie die entsprechenden Reste in der allgemeinen Formel 8,10,12

- Vorzugsweise stehen unabhängig voneinander R^1 für H und/oder R^7 für CH_3
 10 und/oder R^{11} für Fluor und/oder R^{13} für CH_3 und/oder R^{17} für H, CH_3 , C₁- bis C₁₈-Alkynyl, insbesondere Ethinyl, CH_2CN oder CF_3 und/oder $R^{17'}$ für H

Besonders geeignete erfindungsgemäße 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensteroid-
 rolde mit der allgemeinen Formel 8,10,12 sind

15

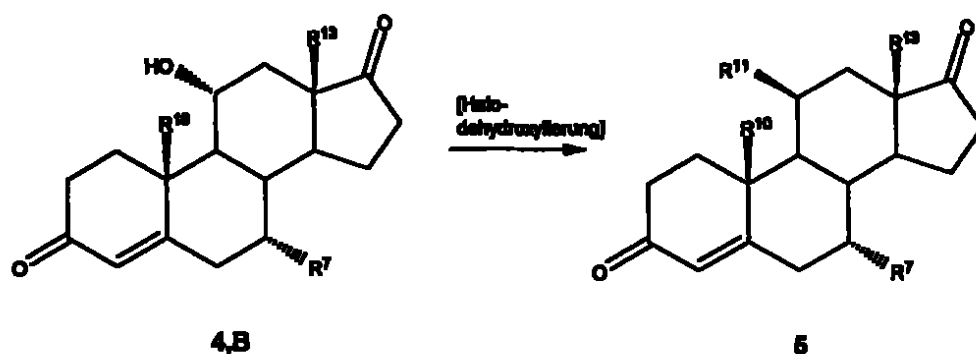
- 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on (Formel 10)
 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-5(10)-en-3-on (Formel 12)
 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Formel 8)

- 20 Zur Herstellung dieser Verbindungen können folgende Herstellungswege eingeschlagen werden

Zur Herstellung von 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 10, in denen U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur

$C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$ steht, werden als Ausgangssubstanzen die mit dem erfindungsgemäßen mikrobiologischen Herstellungsverfahren erhältlichen 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysterole mit der allgemeinen Formel 4,B eingesetzt

- 5 In einem ersten Syntheseschritt werden diese so erhaltenen 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysterole durch nukleophile Substitution mit einem Halodehydroxylierungsreagens in die entsprechenden 7 α -substituierten 11 β -Halogensterole 5 umgewandelt.



- Als Halodehydroxylierungsreagentien kommen alle hierfür üblichen Verbindungen in Frage, beispielsweise Fluor-, Chlor, Brom- oder Iodwasserstoffsäure, Thionylchlorid oder Thionylbromid, Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, N-Chlorsuccinimid, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, HF/Pyridin oder Diethylaminoschwefeltrifluorid oder vorzugsweise Nonafluytfluorid/1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen

- Aus 5 wird anschließend durch selektive Alkylierung an C¹⁷ des Ringgerüsts die Verbindung 10 hergestellt (siehe hierzu Schema I) Zur selektiven Alkylierung können übliche Alkylierungsreagentien verwendet werden, beispielsweise Grignardverbindungen und organometallische Verbindungen, insbesondere Alkylolithium-Verbindungen. Beispielsweise kann zur Herstellung des entsprechenden 17 α -Ethinyl-17 β -hydroxy-estr-4-en-3-ons aus dem Estr-4-en-3,17-dion Ethinylmagnesiumbromid als Alkylierungsagens verwendet werden

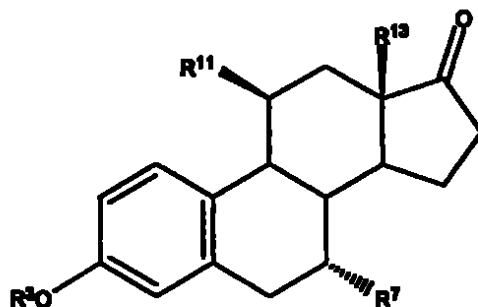
Zur Herstellung der 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensterole, in denen

U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$ steht und die die allgemeine Formel 12 haben, werden die Verbindungen mit der allgemeinen Formel 10 eingesetzt und isomerisiert, so daß die Δ^4 -Doppelbindung in eine $\Delta^{6(10)}$ -Doppelbindung isomerisiert wird. Um die 3-Ketogruppe zu schützen, wird hierzu
 5 zunächst ein cyclischer Ether in 3-Stellung gebildet. Anschließend wird die Δ^4 -Doppelbindung in die $\Delta^{5(10)}$ -Doppelbindung isomerisiert, wobei sich das 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 12 bildet, und die Schutzgruppe wieder abgespalten

10 Zur Herstellung der weiteren 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8, in denen U-V-W-X-Y-Z für $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^{10}$ steht, wird wie folgt vorgegangen

Zunächst wird wie zuvor bereits beschrieben, aus dem durch mikrobiologische
 15 Hydroxylierung und Oxidation erhaltenen 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4,B durch Halodehydroxylierung in einer nukleophilen Substitutionsreaktion das entsprechende 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 5 gebildet.

20 Aus diesem wird dann durch Oxidation, beispielsweise mit einem Kupfer(II)-Salz, ein 7 α -substituiertes Estra-1,3,5(10)-trien mit der allgemeinen Formel 6 gebildet:



6

wonn R^3 , R^7 , R^{11} und R^{13} dieselben Bedeutungen haben wie vorstehend bezeichnet. Sofern R^3 für H steht, können diese Verbindungen unmittelbar synthetisiert werden. Soll ein anderer Rest als H für R^3 stehen, müssen die entsprechenden Ether oder Ester auf bekannte Weise gebildet werden, nachdem
 5 der 1,3,5(10)-Trienring durch Oxidation gebildet worden ist.

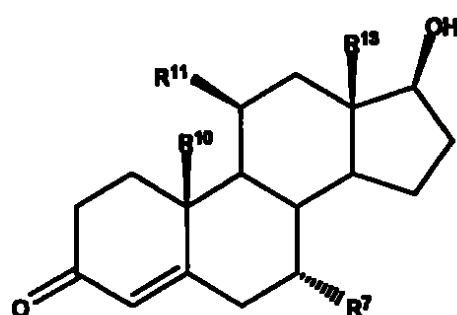
Auch die 7α -substituierten 11β -Halogenestra-1,3,5(10)-triene mit der allgemeinen Formel 6 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze, Ester und Amide sind neu und werden daher als Zwischenprodukte bei der Synthese
 10 der ebenfalls erfindungsgemäßen $7\alpha,17\alpha$ -substituierten 11β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 8 beansprucht.

Ein besonders bevorzugtes 7α -substituiertes 11β -Halogenestra-1,3,5(10)-trien mit der allgemeinen Formel 6 ist 11β -Fluor-3-hydroxy- 7α -methylestra-1,3,5(10)-
 15 trien-17-on

Aus dem 7α -substituierten 11β -Halogenestra-1,3,5(10)-trien mit der allgemeinen Formel 6 kann in gleicher Weise, wie zuvor für die Synthese der Verbindung mit der allgemeinen Formel 10 beschrieben ist, durch selektive Alkylierung am C^{17} des Ringgerüsts das erfindungsgemäße $7\alpha,17\alpha$ -substituierte 11β -
 20 Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8 gebildet werden.

Weiterhin können aus den durch mikrobiologische Hydroxylierung und Oxidation aus den 7α -substituierten Steroiden mit der allgemeinen Formel 3,A oder D gewonnenen Substanzen mit der allgemeinen Formel 4,B auch die 7α -substituierten 11β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 9 hergestellt werden, die ebenfalls androgene Wirkung aufweisen
 25

18

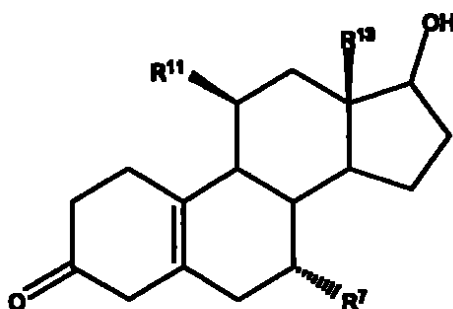


9

5 worin R^7 , R^{11} und R^{13} dieselben Bedeutungen wie zuvor angegeben haben. Eine besonders bevorzugte Verbindung ist 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on. Die Verbindungen mit der allgemeinen Formel 9 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Additionssalze, Ester und Amide weisen ebenfalls androgene Wirkung auf.

10 Zur Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel 9 wird das Estr-4-en-3,17-dion 5 zum 17 β -Hydroxy-estr-4-en-3-on 9 reduziert, beispielsweise mit einem Borhydrid.

Die Verbindungen mit der allgemeinen Formel 9 können weiterhin in die entsprechenden 7 α -substituierten 11 β -Halogenestra-5(10)-ene

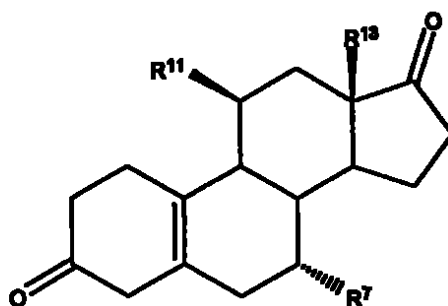


15

wobei R^7 , R^{10} , R^{11} und R^{13} die Bedeutungen wie in der allgemeinen Formel 8,10,12 haben,

umgewandelt werden. Hierzu werden die Verbindungen mit der allgemeinen Formel 9 durch Verschiebung der Δ^4 -Doppelbindung in eine $\Delta^{5(10)}$ -Doppelbindung isomerisiert. Um die 3-Ketogruppe zu schützen, wird hierzu zunächst ein cyclischer Ether in 3-Stellung gebildet. Anschließend wird die Δ^4 -Doppelbindung in die $\Delta^{5(10)}$ -Doppelbindung isomerisiert, wobei sich das vorstehend angegebene 7 α -substituierte 11 β -Halogensteroid bildet, und die Schutzgruppe anschließend wieder abgespalten

Schließlich können aus den Verbindungen mit der allgemeinen Formel 5 durch Isomerisierung der Δ^4 -Doppelbindung in die $\Delta^{5(10)}$ -Doppelbindung auch die entsprechenden 7 α -substituierten 11 β -Halogenestra-5(10)-ene



wobei R^7 , R^{10} , R^{11} und R^{13} die Bedeutungen wie in der allgemeinen Formel 8, 10, 12 haben,

umgewandelt werden. Hierzu werden die Verbindungen mit der allgemeinen Formel 5 durch Verschiebung der Δ^4 -Doppelbindung in eine $\Delta^{5(10)}$ -Doppelbindung isomerisiert. Um die 3-Ketogruppe zu schützen, wird hierzu wiederum zunächst ein cyclischer Ether in 3-Stellung gebildet. Anschließend wird die Δ^4 -Doppelbindung in die $\Delta^{5(10)}$ -Doppelbindung isomerisiert, wobei sich das vorstehend angegebene 7 α -substituierte 11 β -Halogensteroid bildet, und die Schutzgruppe schließlich wieder abgespalten

Alle genannten Verbindungen können auch weiter verestert oder verethert werden, sofern entsprechende Hydroxygruppen in 3- oder 17 β -Stellung vorhanden sind. Beispielsweise kann die Verbindung 9 in einen entsprechenden 17 β -Ether

oder 17 β -Ester umgewandelt werden Eine bevorzugte Verbindung ist 11 β -Fluor-17 β -(4-sulfamoylbenzoyloxy)-7 α -methylestr-4-en-3-on Als Substituenten am Oxy-Sauerstoffatom an C¹⁷ kommen grundsätzlich dieselben Reste in Frage, die auch für R¹⁷ angegeben sind

5

Inbesondere die 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroidoide mit der allgemeinen Formel 8,10,12 sind geeignet zur Herstellung von Arzneimitteln. Daher bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf die Verwendung der genannten Verbindungen mit der allgemeinen Formel 8,10,12 zur Herstellung von Arzneimitteln sowie auf pharmazeutische Präparate, die mindestens eine der genannten Verbindungen mit der allgemeinen Formel 8,10,12 sowie mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

Bei den erfindungsgemäßen 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 10,12 handelt es sich um Verbindungen mit stark androgener Wirkung ohne die genannten Nebenwirkungen, beispielsweise Stimulation der Prostata (insbesondere keine benigne Prostatahyperplasie). Die Verbindungen sind leicht synthetisierbar. Es zeigt sich, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen mit der allgemeinen Formel 10 oder 12 nicht nur zur männlichen HRT eingesetzt werden können, sondern daß sich diese Verbindungen auch ohne zusätzliche Verabreichung von weiteren Wirkstoffen als wirksame männliche Kontrazeptiva eignen, wenn eine ausreichende Dosierung vorgenommen wird, um den Blutspiegel von LH, von im Körper produziertem Testosteron sowie von FSH (follikelstimulierendes Hormon) genügend abzusenk-
en. Dies liegt daran, daß die erfindungsgemäßen 11 β -Halogensteroidoide die Ausschüttung von LH und FSH inhibieren. LH stimuliert die Leydig-Zellen, so daß Testosteron sezerniert wird. Wird der Blutspiegel von LH niedrig gehalten, sinkt auch die körpereigene Testosteronausschüttung. Testosteron wird für die Spermatogenese benötigt, während FSH die Keimzellen stimuliert. Daher sind für eine wirksame Spermatogenese ausreichend hohe FSH- und LH-Blutspiegel erforderlich, wobei ein ausreichend hoher LH-Blutspiegel zu der für die Spermatogenese erforderlichen Testosteron-Ausschüttung führt.

Da eine Behandlung ausschließlich mit den 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden ohne zusätzliche Wirkstoffe zur Sterilisation bereits zur wirksamen männlichen Kontrazeption führen kann, kann die Verabreichung eines hierfür geeigneten Arzneimittels wesentlich vereinfacht und die Kosten der Anwendung
5 deutlich gesenkt werden

Die erfindungsgemäßen 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden können auch in Kombination mit einem Gestagen eingesetzt werden, um die männliche Fertilität zu kontrollieren

10

Überdies inhibieren die erfindungsgemäßen 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden wirksam 5 α -Reduktase und die Steroid-11-Hydroxylase [CYP11B (P450c11), G Zhang, W L. Miller, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol 81, Seiten 3254-3256 (1996)], so daß beispielsweise selektiv die Stimulation der Prostata vermieden wird und diese Verbindungen eine verbesserte Pharmakokinetik aufweisen. Die Inhibition der 11-Hydroxylase führt zu einer verminderten Desaktivierung der androgenen Verbindungen und zu deren verminderter Ausscheidung aus dem menschlichen Körper. Dadurch sind die Wirksamkeit und Wirkdauer dieser Verbindungen gegenüber bekannten Verbindungen insbesondere nach oraler Applikation verbessert
15
20

Aus den vorstehenden Gründen eignen sich diese Verbindungen besonders zur Anwendung in der männlichen Fertilitätskontrolle sowie zur Androgensersatztherapie mit verminderter Neigung zur 5 α -Reduktion bei gleichzeitig erhaltener Aromatisierbarkeit zu estrogenen Steroiden und günstigem Einfluß auf Serumlipide und das Zentralnervensystem
25

Die androgene Wirkung und die Feststellung, dass die genannten Nebenwirkungen nicht auftreten, wurde mit einem Samenblasentest für die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den allgemeinen Formeln 10 und 12 ermittelt. Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der allgemeinen Formel 8 wurde mit einem Uteruswachstumstest auf estrogenen Wirkung überprüft.
30

Die erfindungsgemäßen 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroidk mit der allgemeinen Formel 10 oder 12 bzw die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate, die diese Verbindungen enthalten, eignen sich hervorragend zur Behandlung von nicht-sterilen männlichen Personen sowie grundsätzlich auch von männlichen Säugetieren. Eine Anwendung zur männlichen Kontrazeption führt dazu, daß die männlichen Personen nur vorübergehend steril werden. Nach Beendigung der Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bzw der pharmazeutischen Präparate wird der ursprüngliche Zustand wieder erreicht, so daß die männliche Person nicht mehr steril ist und die Spermatogenese wieder im ursprünglichen Umfange stattfindet. Um den Zustand der vorübergehenden Sterilität über einen gewünschten Zeitraum konstant zu erreichen, ist die Verabreichung des Wirkstoffes bzw des Präparats kontinuierlich durchzuführen, wobei die Verabreichung je nach der Anwendungsform täglich, in einem kürzeren oder auch in einem größeren Zeitabstand periodisch zu wiederholen ist. Nach Beendigung der einmaligen oder wiederholten Verabreichung des Wirkstoffes oder des Präparats wird der nicht-sterile Zustand der männlichen Person gegebenenfalls nicht sofort sondern erst langsam wiederhergestellt, wobei die hierfür erforderliche Zeitspanne von verschiedenen Faktoren, beispielsweise von der Dosierung, der Körperkonstitution der Person und der parallelen Gabe anderer Arzneimittel, abhängt.

Falls der Zweck der Anwendung in der Kontrazeption besteht, muß die Dosierung der 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroidk so hoch eingestellt werden, daß die Blutspiegel von LH und FSH jeweils höchstens 2,5 I E./ml (I E. Internationale Einheiten), insbesondere höchstens 1,0 I E./ml, und von Testosteron höchstens 10 nmol/l, insbesondere höchstens 3 nmol/l, betragen.

Falls die erfindungsgemäßen 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroidk zur HRT eingesetzt werden sollen, ohne daß eine Kontrazeption erreicht werden soll, wird die Dosierung niedriger angesetzt. Für diesen Fall werden Wirkspiegel angestrebt, die Blutspiegel für LH und FSH von jeweils mehr als 2,5 I E./ml und für Testosteron von mehr als 10 nmol/l ermöglichen.

Die zur Einstellung des Blutspiegels von LH, FSH und Testosteron benötigten Dosierungen der erfindungsgemäßen 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 10 oder 12 hängen von einer Vielzahl von Faktoren ab und müssen daher anwendungsspezifisch bestimmt werden. Zunächst ist die Dosierung natürlich von der Art der Therapie abhängig. Falls die Verbindungen zur männlichen Kontrazeption eingesetzt werden sollen, müssen wesentlich höhere Dosen gegeben werden als bei einem Einsatz zur HRT. Ferner richtet sich die Dosierung auch nach der Art des 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroids und dessen Bioverfügbarkeit. Ferner ist die Art der Anwendung wesentlich für die zu applizierende Menge. Schließlich hängt die Dosierung auch von der Körperkonstitution der anwendenden Person und von weiteren Faktoren ab, beispielsweise dem Umstand, ob parallel weitere Arzneimittel gegeben werden.

Die Verbindungen können oral und parenteral, beispielsweise *i.p.* (intraperitoneal), *i.v.* (intravenös), *i.m.* (intramuskulär) oder perkutan, verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden. Die zu verabreichende Menge der Verbindungen kann innerhalb eines weiten Bereiches schwanken, soweit eine wirksame Menge appliziert wird. In Abhängigkeit von dem zu behandelnden Zustand und der Art der Darreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung in einem weiten Bereich variieren. Beim Menschen liegt die tägliche Dosis im Bereich von 0,1 bis 100 mg. Die bevorzugte tägliche Dosierung beim Menschen beträgt 0,1 bis 10 mg. Die Dauer der Anwendung hängt von dem zu erreichenden Zweck ab.

Zur Anwendung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées, Cremes, Salben, Lotionen, Flüssigkeiten, wie Sirupe, Gele, injizierbare Flüssigkeiten, beispielsweise zur *i.p.*-, *i.v.*-, *i.m.*- oder perkutanen Injektion, usw. In Frage, wobei die einzelnen Darreichungsformen die erfindungsgemäßen Verbindungen je nach deren Art allmählich oder die gesamte Menge in kurzer Zeit an den Körper abgeben.

Zur oralen Verabreichung werden Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées und Flüssigkeiten oder andere bekannte orale Darreichungsformen als pharmazeu-

5 tische Präparate eingesetzt. In diesem Falle können die Arzneimittel in der Weise formuliert sein, daß sie die Wirkstoffe entweder in kurzer Zeit freisetzen und an den Körper abgeben oder eine Depotwirkung aufweisen, so daß eine länger anhaltende, langsame Zufuhr von Wirkstoff zum Körper erreicht wird. Die Dosierungseinheiten können neben dem 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Träger enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie des Arzneimittels, oberflächenaktive Stoffe, Lösungsvermittler, Mikrokapseln, Mikropartikel, Granulate, Verdünner, Blindmittel, wie Stärke, Zucker, Sorbit und Gelatine, ferner Füllstoffe, wie Kieselsäure und Talkum, Gleitmittel, Farbstoffe, Duftstoffe und andere Stoffe.

15 Die erfindungsgemäßen 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden können insbesondere auch in Form einer Lösung formuliert werden, die für die orale Verabreichung bestimmt ist und die neben dem aktiven 11 β -Halogensteroid als folgende Bestandteile ein pharmazeutisch verträgliches Öl und/oder eine pharmazeutisch verträgliche lipophile, oberflächenaktive Substanz und/oder eine pharmazeutisch verträgliche hydrophile, oberflächenaktive Substanz und/oder ein pharmazeutisch verträgliches mit Wasser mischbares Lösungsmittel enthält.

20 Hierzu wird außerdem auf WO-A-97/21440 verwiesen.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Steroids zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinchlorhydrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder deren Derivaten umgesetzt.

25 Falls Cremes, Salben, Lotionen und äußerlich anwendbare Flüssigkeiten eingesetzt werden sollen, müssen diese so beschaffen sein, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen dem Körper in ausreichender Menge zugeführt werden. In diesen Darreichungsformen sind Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie der Arzneimittel, oberflächenaktive Mittel, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Verdünner, Stoffe zur Erhöhung der Permeationsfähigkeit für die erfindungsgemäßen Steroide durch die Haut, Farbstoffe, Duftstoffe und Hautschutzmittel, wie Konditionierer und Feuchteregulatoren.

30

ren Zusammen mit den erfindungsgemäßen Steroiden können auch andere Wirkstoffe in dem Arzneimittel enthalten sein

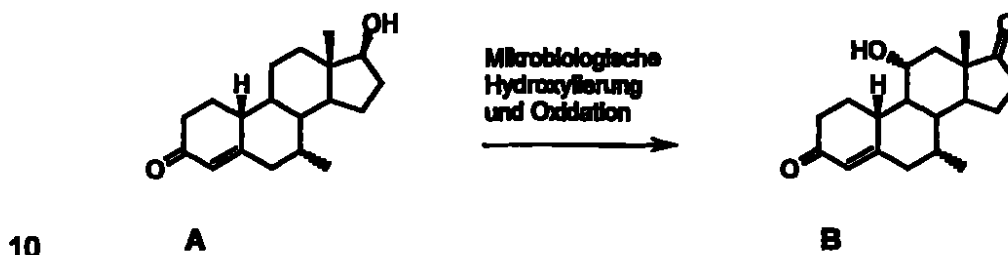
5 Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsamendöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl. Zur Formulierung eines
10 Injizierbaren Präparats kann ein beliebiger flüssiger Träger verwendet werden, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen gelöst oder emulgiert sind. Diese Flüssigkeiten enthalten häufig auch Stoffe zur Regulation der Viskosität, oberflächenaktive Stoffe, Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler, Verdünner und weitere Zusatzstoffe, mit denen die Lösung isotonisch eingestellt wird. Zusammen mit den 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden können auch andere
15 Wirkstoffe verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen 11 β -Halogensteroiden lassen sich so in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats, beispielsweise subkutan, anwenden,
20 die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird. Hierzu können bekannte Techniken eingesetzt werden, beispielsweise sich auflösende oder mit einer Membran arbeitende Depots. Implantate können als Inerte Materialien beispielsweise biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone, beispielsweise Silikonkautschuk. Die erfindungsgemäßen 11 β -Halogensteroiden können ferner zur perkutanen Verabreichung beispielsweise in ein Pflaster eingearbeitet werden.
25

Die nachfolgend angegebenen Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der
30 Erfindung.

A. Mikrobiologische Synthese.11 α -Hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion (Verbindung 4,B)

5

Beispiel 1

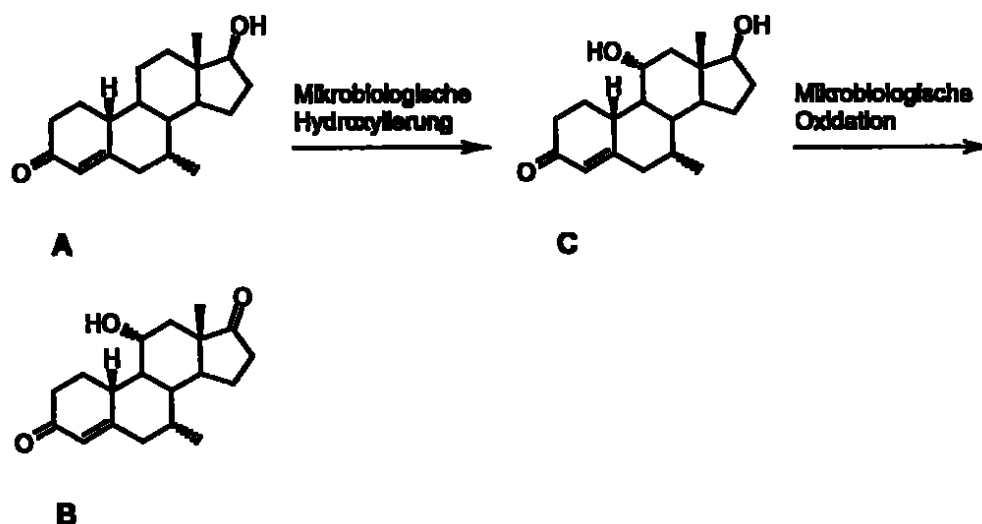
Ein 2 l-Erlenmeyerkolben, der 1000 ml einer 30 min bei 121°C im Autoklaven sterilisierten Nährlösung aus 3 Gew.-% Glucose, 1 Gew.-% Maisquellwasser, 0,2 Gew.-% NaNO₃, 0,1 Gew.-% KH₂PO₄, 0,2 Gew.-% K₂HPO₄, 0,05 Gew.-% KCl, 0,05 Gew.-% MgSO₄·7H₂O und 0,002 Gew.-% FeSO₄·7H₂O (pH 6,0) enthält, wurde mit einer Schrägröhrchen-Kultur des Stammes *Gnomonia cingulata* (CBS 15226) beimpft und 72 h lang bei 28°C auf einem Rotationsschüttler mit 165 UpM geschüttelt. Mit dieser Vorzucht wurde ein 20 l-Fermenter beimpft, der mit 19 l sterilem Medium der gleichen Endzusammensetzung, wie für die Vor-

20 kultur beschrieben, beschickt war. Außerdem wurden vor dem Sterilisieren noch 1,0 ml Siliconöl und 1,0 ml Synperonic (Oxoalkoholethoxylat) zur Schaumbekämpfung zugegeben. Nach einer Anwuchsphase von 12 h bei 0,7 bar Überdruck, einer Temperatur von 28°C, einer Belüftung von 20 l/min und einer Rührgeschwindigkeit von 250 UpM wurde eine Lösung von 4,0 g 17 β -Hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on in 40 ml DMF zugegeben. Es wurde weitergerührt und belüftet. Nach 135 h wurde die Kulturbrühe geerntet und 12 h lang mit 10 l Methylisobutylketon und 5 h lang mit 5 l Methylisobutylketon extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bis zur Trockene eingeengt. Das Siliconöl wurde mit Hexan herausgewaschen. Nach Chromatographie an Kieselgel mit

25

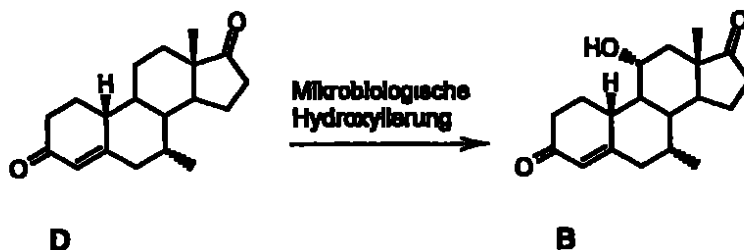
einem Gradienten aus Hexan und Ethylacetat wurden 1,84 g (39 %) 11 α -Hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion isoliert.

5 Beispiel 2



- 10 Ein 2 l-Erlenmeyerkolben, der 1000 ml einer 30 min lang bei 121 °C im Autokla-
- 15 ven sterilisierten Nährlösung aus 3 Gew.-% Glucose, 1 Gew.-% Maisquellwas-
 ser, 0,2 Gew.-% NaNO₃, 0,1 Gew.-% KH₂PO₄, 0,2 Gew.-% K₂HPO₄,
 0,05 Gew.-% KCl, 0,05 Gew.-% MgSO₄·7H₂O, und 0,002 Gew.-% FeSO₄·7H₂O
 (pH 6,0) enthielt, wurde mit einer Schrägröhrchen-Kultur des Stammes *Glo-*
merella cingulata (IFO 6425) beimpft und 72 h lang bei 28°C auf einem Rotations-
 schüttler mit 165 UpM geschüttelt. Mit dieser Vorzucht wurde ein 20 l Fermenter
 beimpft, der mit 19 l sterilem Medium der gleichen Endzusammensetzung, wie
 für die Vorkultur beschrieben, beschickt war. Außerdem wurden vor dem Sterili-
 sieren noch 1,0 ml Siliconöl und 1,0 ml Synperonic zur Schaumbekämpfung
 20 zugegeben. Nach einer Anwuchsphase von 12 h bei 0,7 bar Überdruck, einer
 Temperatur von 28°C, einer Belüftung von 10 l/min und einer Rührgeschwin-
 digkeit von 350 UpM wurde eine Lösung von 2,0 g 17 β -Hydroxy-7 α -methylestr-
 4-en-3-on in 30 ml DMF zugegeben. Es wurde weitergerührt und belüftet. Nach
 19 h wurde die Kulturbrühe geerntet und 16 h lang mit 20 l Methylisobutylketon

- und 23 h lang mit 20 l Methylisobutylketon extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bis zu Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in Methanol weitgehend gelöst. Das Siliconöl wurde abfiltriert. Es wurde eingeengt, und nach Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradienten aus Dichlormethan und Aceton wurden 1,55 g (73 %) 11 α ,17 β -Dihydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on isoliert. Nach der Umkristallisation aus Aceton/Diisopropylether wurden 827 mg (39 %) weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 163°C und $[\alpha]_D = -16^\circ$ (CHCl₃, c = 0,501) isoliert
- 10 Ein 2 l-Erlenmeyerkolben, der 500 ml einer 30 min lang bei 121 °C im Autoklav sterilisierten Nährlösung aus 0,5 Gew.-% Glucose, 0,5 Gew.-% Bacto-Hefeextrakt, 0,1 Gew.-% Pepton und 0,2 Gew.-% Maisquellwasser (pH 7,5) enthielt, wurde mit vier Kryo-Kugeln einer Kultur des Stammes *Bacillus spheencus* (ATCC 7055) beimpft und 24 h lang bei 28°C auf einem Rotationsschüttler mit
- 15 165 UpM geschüttelt. Mit dieser Vorzucht wurden vier 2 l Erlenmeyerkolben, die 500 ml steriles Medium der gleichen Zusammensetzung, wie für die Vorkultur beschrieben, enthielten, mit je 10 % dieser Kulturbrühe beimpft. Nach einer Anwachphase von 4 h bei einer Temperatur von 28°C auf einem Rotationsschüttler mit 165 UpM wurde in jeden Kolben eine Lösung von 50 mg 11 α ,17 β -
- 20 Dihydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on in 2,5 ml DMF gegeben. Es wurde 48 h weitergeschüttelt. Die vereinigten Kulturbrühen wurden zweimal mit 2 l Methylisobutylketon extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und bis zu Trockne eingeengt. Dabei wurden 630 mg eines ölig-kristallinen Rückstands erhalten. Nach der Umkristallisation aus Ace-
- 25 ton/Diisopropylether wurden 103 mg (49,2 %) gelbliche Kristalle vom Schmelzpunkt 189°C und $[\alpha]_D = +40,4^\circ$ (CHCl₃, c = 0,529) isoliert (Direktkristallisation ohne vorherige chromatographische Aufreinigung)

Beispiel 3

5

Ein 2 l-Erlenmeyerkolben, der 500 ml einer 30 min lang bei 121 °C im Autokla-
 ven sterilisierten Nährlösung aus 3 Gew.-% Glucose, 1 Gew.-% Maisqueilwas-
 ser, 0,2 Gew.-% NaNO₃, 0,1 Gew.-% KH₂PO₄, 0,2 Gew.-% K₂HPO₄,
 0,05 Gew.-% KCl, 0,05 Gew.-% MgSO₄·7H₂O, und 0,002 Gew.-% FeSO₄·7H₂O
 10 (pH 6,0) enthält, wurde mit einer halben Schrägröhrchen-Kultur des Stammes
Aspergillus ochraceus (CBS 13252) beimpft und 72 h lang bei 28°C auf einem
 Rotationsschüttler mit 165 UpM geschüttelt. Mit dieser Vorzucht wurde ein 10 l
 Fermenter beimpft, der mit 9,5 l sterilem Medium der gleichen Endzusammen-
 setzung, wie für die Vorkultur beschrieben, beschickt war. Außerdem wurden
 15 vor dem Sterilisieren noch 0,5 ml Siliconöl und 0,5 ml Synperonic zur Schaum-
 bekämpfung zugegeben. Nach einer Anwuchsphase von 6 h bei 0,7 bar Über-
 druck, einer Temperatur von 28°C, einer Belüftung von 5 l/min und einer Röhr-
 geschwindigkeit von 350 UpM wurde eine Lösung von 1,0 g 7α-Methylestr-4-
 en-3,17-dion in 15 ml DMF zugegeben. Es wurde weitergerührt und belüftet.
 20 Nach 22 h wurde die Kulturbrühe geerntet und zweimal 4 h lang mit 7 l Methyl-
 isobutylketon extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden bis zur
 Trockne eingedunstet. Der Rückstand wurde in Methanol weitgehend gelöst. Das
 Siliconöl wurde abfiltriert. Es wurde eingedunstet, und nach Chromatographie an
 Kieselgel mit einem Gradienten aus Dichlormethan und Aceton wurden 0,78 g
 25 (74 %) 11α-Hydroxy-7α-methylestr-4-en-3,17-dion isoliert. Nach der Umkristalli-
 sation aus Aceton/Diisopropylether wurden 311 mg (29,6 %) weiße Kristalle
 vom Schmelzpunkt 200°C und [α]_D = +52° (CHCl₃, c = 0,5905) isoliert.

B. Chemisches Herstellungsverfahren.**Beispiel 4. Herstellung von 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on**

5

a) 11 β -Fluor-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion

Zu einer Lösung von 13,08 g 11 α -Hydroxy-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion (hergestellt mittels erfindungsgemäßer mikrobiologischer Synthese [Teil A]) in
10 250 ml Toluol und 18,2 ml 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en wurden bei 0°C 11,5 ml Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid getropft. Nach 1 h wurde mit 2M-Salzsäure neutralisiert, auf Wasser gegeben, viermal mit Ethylacetat extrahiert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographieren des Rohproduktes an Kieselgel mit einem
15 Hexan/Ethylacetat-Gradienten wurden 8,7 g 11 β -Fluor-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion erhalten. Schmelzpunkt: 101,4°C, $[\alpha]_D^{25} +135,8^\circ$ (CHCl₃)

b) 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on

Eine Lösung von 8,7 g 11 β -Fluor-7 α -methyl-estr-4-en-3,17-dion in 148 ml
20 Tetrahydrofuran wurde bei 0°C mit 29,5 ml 1M-Lithiumaluminiumtri-*tert*-butoxyhydrid in Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und 5,5 h lang bei 0°C gerührt. Anschließend wurde bei 0°C verdünnte Schwefelsäure zugegeben, und die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, / Vak. eingeeengt, und an
25 Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Es wurden 5,8 g 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on, vom Schmelzpunkt 143-144°C erhalten $[\alpha]_D^{25} = +89,9^\circ$ (CHCl₃)

Beispiel 5 Herstellung von 11 β -Fluor-17 β -(4-sulfamoylbenzoxy)-7 α -methylestr-4-en-3-on

Eine Lösung von 500 mg 11 β -Fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on in
 5 7,5 ml Pyridin wurde bei Raumtemperatur mit 750 mg 4-Sulfamoylbenzoesäure,
 800 mg N,N-Dicyclohexylcarbodiimid sowie 125 mg *p*-Toluolsulfonsäure ver-
 setzt und 8,5 h lang gerührt. Dann wurde auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung
 gegeben, viermal mit Dichlormethan extrahiert, neutral gewaschen, über Na-
 triumsulfat getrocknet, *in Vak* eingeeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/
 10 Aceton chromatographiert. Es wurden 302 mg 11 β -Fluor-17 β -(4-sulfamoyl-
 benzoxy)-7 α -methylestr-4-en-3-on vom Schmelzpunkt 232°C erhalten $[\alpha]_D^{25} =$
 +100,5° (CHCl₃)

15 Beispiel 6 Herstellung von 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on

a) 11 β -Fluor-3-methoxy-7 α -methylestra-3,5-dien-17-on

20 Eine Lösung von 2 g 11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion in 20 ml 2,2-Di-
 methoxypropan wurde mit 200 mg Pyridiniumtosylat 6,5 h lang bei 80°C ge-
 rührt. Dann wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat- und
 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in Vak*
 eingeeengt. Es wurden 2 g rohes 11 β -Fluor-3-methoxy-7 α -methylestra-3,5-dien-
 25 17-on erhalten

b) 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on

Eine Lösung von 9,17 g Cer-III-chlorid in 60 ml Tetrahydrofuran wurde bei 0°C
 30 tropfenweise mit 74,2 ml einer Ethinylmagnesiumbromid-Lösung (0,5 M in
 Tetrahydrofuran) versetzt und 1 h lang bei 0°C gerührt. Anschließend wurden
 eine Lösung von 2 g des rohen 11 β -Fluor-3-methoxy-7 α -methylestra-3,5-dien-
 17-on in 40 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben und weitere 3,5 h lang
 bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lö-

sung zugesetzt, auf Wasser gegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, mit halbkonzentrierter Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, *in vacuo* eingeeengt und an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Es wurden 1,15 g reines
5 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on vom Schmelzpunkt 218-220°C erhalten $[\alpha]_D^{25} = +19.2^\circ$ (CHCl₃)

10 **Beispiel 7 Herstellung von 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-5(10)-en-3-on**

a) 3,3-Ethandiyldioxy-17 α -ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestr-5(10)-en-17 β -ol

Eine Lösung von 700 mg 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on in 7 ml Dichlormethan und 4,7 ml Ethylenglykol wurde mit 2,3 ml Trimethylorthoformiat und 30 mg *p*-Toluolsulfonsäurehydrat 6,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, *in vacuo* eingeeengt und an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Es wurden 205 mg 3,3-Ethandiyldioxy-17 α -ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestr-5(10)-en-17 β -ol erhalten
20

b) 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-5(10)-en-3-on

25 Eine Lösung von 205 mg 3,3-Ethandiyldioxy-17 α -ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestr-5(10)-en-17 β -ol in 27 ml Methanol und 3,6 ml Wasser wurde mit 381 mg Oxalsäure 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde auf Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, *in vacuo* eingeeengt und an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Es wurden 95 mg 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-5(10)-en-3-on vom Schmelzpunkt 112-114°C erhalten
30

Beispiel 8 Herstellung von 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

a) 11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on

- 5 Eine Lösung von 500 mg 11 β -Fluor-7 α -methylestr-4-en-3,17-dion in 10,5 ml Acetonitril wurde mit 400 mg Kupfer-II-bromid 6,5 h lang bei 25°C gerührt. Dann wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, / Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan/Aceton chromatographiert. Es wurden 280 mg
- 10 reines 11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on vom Schmelzpunkt 185-186°C erhalten

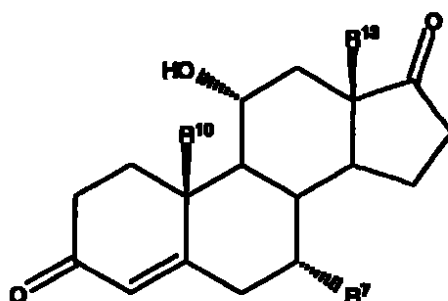
b) 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

- Eine Suspension von 2,03 g Cer-III-chlorid in 7,5 ml Tetrahydrofuran wurde bei
- 15 0°C tropfenweise mit 18,5 ml einer Ethinylmagnesiumbromid-Lösung (0,5 M in Tetrahydrofuran) versetzt und 0,5 h lang bei 0°C gerührt. Anschließend wurden eine Lösung von 280 mg 11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on in 2,8 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben und weitere 3,5 h lang bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung
- 20 zugesetzt, auf Wasser gegeben, viermal mit Ethylacetat extrahiert, neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, / Vak. eingeengt und an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert.

- Es wurden 220 mg 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -
- 25 diol vom Schmelzpunkt 115-117°C erhalten

Patentansprüche

- 1 Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 11 α -
 5 Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B

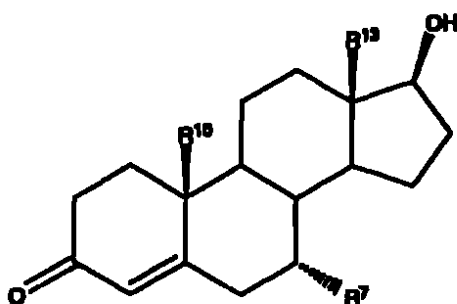


4,B

worin

- 10 **R⁷** die Gruppierung P-Q ist, wobei
 P ein C₁- bis C₄-Alkylen und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl-
 oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über
 P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,
 R¹⁰ α - oder β -ständig sein kann und für H, CH₃ oder CF₃ steht, und
 15 **R¹²** Methyl oder Ethyl ist,

bei dem ein 7 α -substituiertes Steroid mit der allgemeinen Formel 3,A.



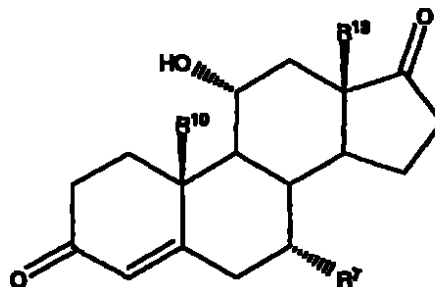
3,A

worin R^7 , R^{10} und R^{13} dieselben Bedeutungen haben wie zuvor angegeben,

5 unter Verwendung eines Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp* und *Rhizopus sp*, hydroxyliert und oxidiert wird

2 Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroorganismus ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus niger*, *Beauveria bassiana*,
10 *Glomerella cingulata*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica* und *Rhizopus stolonifer*

3 Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 11 α -
15 Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B

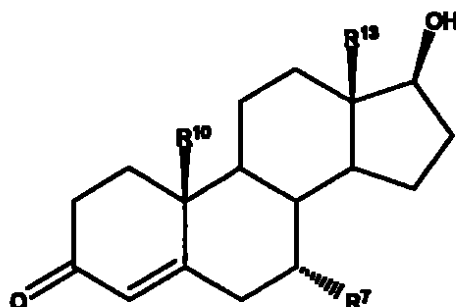


4,B

worin

20 R^7 die Gruppierung P-Q ist, wobei
P ein C₁- bis C₄-Alkyl und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl-
oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über
P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,
 R^{10} α - oder β -ständig sein kann und für H, CH₃ oder CF₃ steht, und
25 R^{13} Methyl oder Ethyl ist,

bei dem ein 7 α -substituiertes Steroid mit der allgemeinen Formel 3,A.



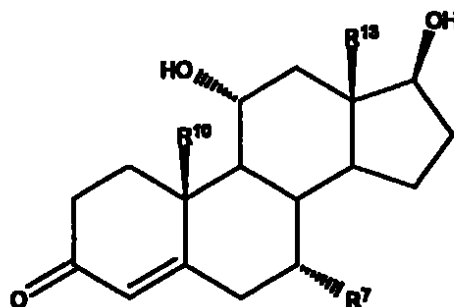
3,A

worin R⁷, R¹⁰ und R¹³ dieselben Bedeutungen haben wie zuvor angegeben,

5

In einem ersten mikrobiologischen Verfahrensschritt unter Verwendung eines ersten Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metarrhizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* und *Verticillium sp*, in 11 α -Stellung hydroxyliert wird unter Bildung eines 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroids mit der allgemeinen Formel C

10



C

worin R⁷, R¹⁰ und R¹³ dieselben Bedeutungen haben wie zuvor angegeben, und

15

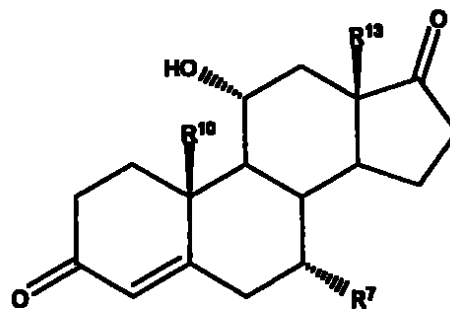
das entstandene 7 α -substituierte 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel C dann in einem zweiten mikrobiologischen Verfahrensschritt unter Verwendung eines zweiten Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfas-

send *Bacillus* sp., *Mycobacterium* sp., *Nocardia* sp. und *Pseudomonas* sp., unter Bildung des 7 α -substituierten Steroids mit der allgemeinen Formel 4,B oxidiert wird

- 5 4 Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Mikroorganismus ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus* *malignus*, *Aspergillus* *melles*, *Aspergillus* *niger*, *Aspergillus* *ochraceus*, *Beauveria* *bassiana*, *Gibberella* *fujikuroi*, *Gibberella* *zeae*, *Glomerella* *cingulata*, *Glomerella* *fusaroides*, *Gnomonia* *cingulata*, *Metarrhizium* *anisopliae*, *Nigrospora* *sphaerica*,
10 *Rhizopus* *oryzae*, *Rhizopus* *stolonifer* und *Verticillium* *dahliae*

- 5 Verfahren nach einem der Ansprüche 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Mikroorganismus ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend *Bacillus* *lactimorbus*, *Bacillus* *sphaencus*, *Mycobacterium* *neoaurum*, *Mycobacterium* *smegmatis*, *Nocardia* *corallina*, *Nocardia* *globetula*, *Nocardia* *minima*, *Nocardia* *restrinctus*, *Nocardia* *rubropertincta*, *Nocardia* *salmonicolor* und *Pseudomonas* *testosteroni*
15

- 6 Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 11 α -
20 Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B



4,B

worin

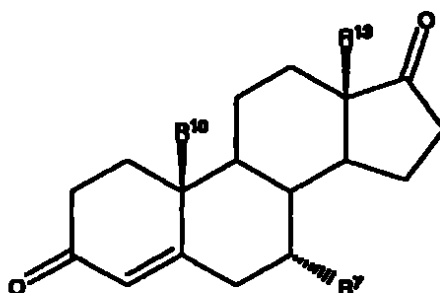
- 25 R^7 die Gruppierung P-Q ist, wobei

P ein C₁- bis C₄-Alkylen und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl- oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,

R¹⁰ für H, CH₃ oder CF₃ steht, und

5 R¹³ Methyl oder Ethyl ist,

bei dem 7 α -substituierte Steroide mit der allgemeinen Formel D



D

10 worin R⁷, R¹⁰ und R¹³ dieselben Bedeutungen haben wie zuvor angegeben,

unter Verwendung eines Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend, *Aspergillus* sp., *Beauveria* sp., *Curvularia* sp., *Gibberella* sp., *Glomerella* sp., *Gnomonia* sp., *Haplosporella* sp., *Helicostylum* sp., *Nigrospora* sp., *Rhizopus* sp. und *Syncephalastrum* sp., hydroxyliert werden

7 Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroorganismus ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus alliaceus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus varicolor*, *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperidica*, *Helicostylum piriiformae*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus oryzae* und *Syncephalastrum racemosum*.

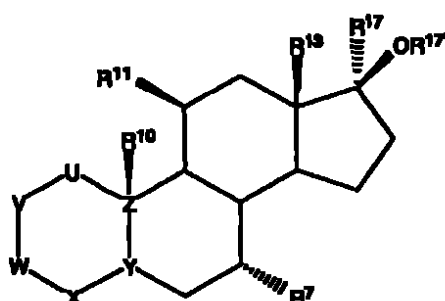
25

8 Mikrobiologisches Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R^7 für CH_3 steht

9 Mikrobiologisches Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R^{10} für H steht

10 Mikrobiologisches Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^{13} für CH_3 steht.

10 11 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensteroidoide mit der allgemeinen Formel 8,10,12



8,10,12

worin

- 15 U-V-W-X-Y-Z für eine der Ringstrukturen $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$, $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$ oder $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5-C^{10}$ steht, wobei in diesem Fall eine Oxogruppe (=O) an W (=C⁵) gebunden ist, oder für die Ringstruktur $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^9$, wobei in diesem Falle der Rest OR^3 an W (=C⁵) gebunden ist,
- 20 R^3 für H, C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkanoyl oder einen cyclischen C₃- bis C₇-Ether mit dem O-Atom des OR^3 -Rests steht,
- R^7 die Gruppierung P-Q ist, wobei
- P ein C₁- bis C₄-Alkyl und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl- oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über
- 25 P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,

- R^{10} α - oder β -ständig sein kann und für H, CH_3 oder CF_3 steht und nur dann vorhanden ist, wenn X-Y-Z nicht $C^4-C^5=C^{10}$ ist,
 R^{11} ein Halogen ist,
 R^{13} Methyl oder Ethyl ist,
5 R^{17} für H, C_1 - bis C_{18} -Alkyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkyl, C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, C_1 - bis C_{18} -Alkynyl, C_1 - bis C_{18} -Alkylaryl, C_1 - bis C_6 -Alkylennitril oder für die Gruppierung P-Q steht, wobei die Gruppierung P-Q die vorgenannte Bedeutung hat,
 $R^{17'}$ für H, C_1 - bis C_{18} -Alkyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkyl, C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, C_1 - bis C_{18} -Alkynyl oder C_1 - bis
10 C_{18} -Alkylaryl steht, wobei $R^{17'}$ auch über eine Ketogruppe an die 17β -Oxygruppe gebunden sein kann, und wobei $R^{17'}$ auch zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen $NR^{18}R^{19}$ oder einer oder mehreren Gruppen SO_xR^{20} substituiert sein kann, wobei $x = 0, 1$ oder 2 und R^{18} , R^{19} und R^{20}
15 jeweils unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie R^{17} haben können

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze, Ester und Amide

- 20 12 $7\alpha,17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroiden nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$ oder $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$ oder $C^1=C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$ steht.
- 13 $7\alpha,17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroiden nach einem der Ansprüche 11
25 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 für H steht.
- 14 $7\alpha,17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroiden nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß R^7 für CH_3 steht.
- 30 15 $7\alpha,17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroiden nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß R^{11} für Fluor steht.
- 16 $7\alpha,17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroiden nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß R^{13} für CH_3 steht.

17 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensterolide nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁷ für H, CH₃, C₁- bis C₁₈-Alkanyl, CH₂CN oder CF₃ steht.

5

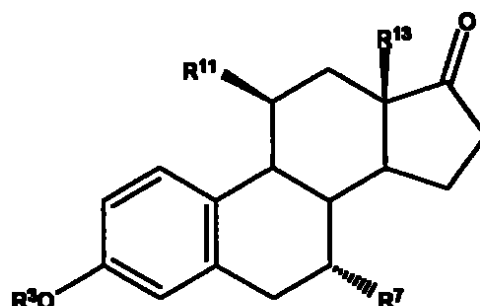
18 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensterolide nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁷ Ethinyl ist.

10 19 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensterolide nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁷ für H steht.

20 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensterolide nach einem der Ansprüche 11 bis 19, nämlich

15 17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on
17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-5(10)-en-3-on
17 α -Ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

21 7 α -substituierte 11 β -Halogenestra-1,3,5(10)-triene mit der allgemeinen
20 Formel 6



6

worin

25 R³ für H, C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkanoyl oder einen cyclischen C₃- bis C₇-Ether mit dem O-Atom des OR³-Rests steht,
R⁷ die Gruppierung P-Q ist, wobei

P ein C₁- bis C₄-Alkylen und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl- oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,

R¹¹ ein Halogen ist,

5 R¹³ Methyl oder Ethyl ist.

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze, Ester und Amide

22. 7 α -substituierte 11 β -Halogenestra-1,3,5(10)-triene nach Anspruch 21, näm-
10 lich

11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on.

23 Verfahren zur Herstellung von 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden
15 mit der allgemeinen Formel 10 nach einem der Ansprüche 11 bis 20, in denen U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur C¹-C²-C³-C⁴=C⁵-C¹⁰ steht, mit folgenden Verfahrensschritten:

- 20 - Nukleophile Substitution in einem 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4,B in 11-Stellung mit einem Halodehydroxylierungsreagens,
- Umsetzen des dabei entstandenen 7 α -substituierten 11 β -Halogensteroids mit einem Alkylierungsmittel selektiv am C¹⁷-Atom des Ringgerüsts zu dem 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen
25 Formel 10

24 Verfahren zur Herstellung von 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden
mit der allgemeinen Formel 12 nach einem der Ansprüche 11 bis 20, in denen U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ steht, mit folgenden
30 Verfahrensschritten

- Nukleophile Substitution in einem 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4,B in 11-Stellung mit einem Halodehydroxylierungsreagens,
 - Umsetzen des dabei entstandenen 7 α -substituierten 11 β -Halogensteroids mit einem Alkylierungsmittel selektiv am C¹⁷-Atom des Ringgerüsts zu dem 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 10,
 - Isomensieren des 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroids mit der allgemeinen Formel 10 zu dem entsprechenden Isomer mit der allgemeinen Formel 12, bei dem
- U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ steht

- 25 Verfahren zur Herstellung von 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 8 nach einem der Ansprüche 11 bis 20, in denen
- 15 U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C⁶ steht, mit folgenden Verfahrensschritten
- Nukleophile Substitution in einem 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4,B in 11-Stellung mit einem Halodehydroxylierungsreagens,
 - Oxidieren des dabei entstandenen 7 α -substituierten 11 β -Halogensteroids zum 7 α -substituierten Estra-1,3,5(10)-trien mit der allgemeinen Formel 6 nach einem der Ansprüche 17 und 18,
 - Umsetzen des 7 α -substituierten Estra-1,3,5(10)-triens mit der allgemeinen Formel 6 mit einem Alkylierungsmittel selektiv am C¹⁷-Atom des Ringgerüsts zu dem 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8

- 26 Verwendung der 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 8,10,12 nach einem der Ansprüche 11 bis 20 zur Herstellung von Arzneimitteln

- 27 Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens ein 7 α ,17 α -substituiertes 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8,10,12 nach einem der

Ansprüche 11 bis 20 sowie mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Träger

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Februar 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/011663 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C12P 33/10,
33/16, C07J 1/00, 3/00, 5/00, 7/00, 9/00, 11/00, 31/00,
41/00, A61K 31/56

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP2003/008111

(22) Internationales Anmeldedatum
24. Juli 2003 (24.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
102 33 723.3 24. Juli 2002 (24.07.2002) DE
60402.953 14. August 2002 (14.08.2002) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsgestalten mit Ausnahme
von US) SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE] Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) ZORN, Lud-
wig [DE/DE] Ostlanderweg 45a, 13509 Berlin (DE).
BOHLMANN, Rolf [DE/DE] Kähler Weg 6a 14055

Berlin (DE). GALLUS, Norbert [DE/DE] Götzstr 25
12099 Berlin (DE). KÜNZER, Hermann [DE/DE]
Turner Str 4, 13347 Berlin (DE). MUHN, Hans-Pe-
ter [DE/DE] Markgrafenstr 61 13465 Berlin (DE).
NUBBEMEYER, Reinhard [DE/DE] Wilhelmstr. 9
13467 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsgestalten (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, GH, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Bestimmungsgestalten (regional): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
europäisches 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, IR, 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).

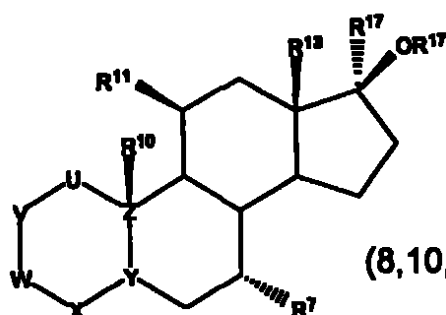
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

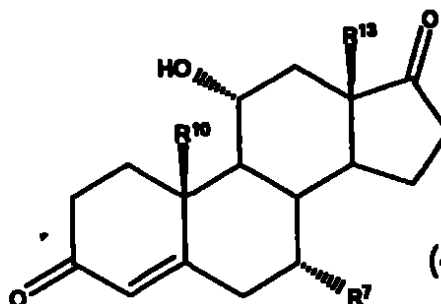
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MICROBIOLOGICAL METHOD FOR THE PRODUCTION OF 7 ALPHA-SUBSTITUTED 11 ALPHA-HYDROX
YSTEROIDS

(54) Bezeichnung: MIKROBIOLOGISCHE VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 7ALPHA-SUBSTITUIERTEN 11AL-
PHA HYDROXYSTEROIDEN



(8,10,12)



(4,B)

(57) Abstract. Disclosed is a new synthetic pathway for the production of precursors for the production of compounds having
general formula (8,10,12). During said synthesis, compounds of general formula (4,B) are produced in a microbiological reaction.
The meanings of radicals R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁷ and R¹⁷ and group U V W X Y Z are defined in the patent claims.

(57) Zusammenfassung. Es wird ein neuer Syntheseweg für die Herstellung von Vorprodukten für die Herstellung von Verbin-
dungen mit der allgemeinen Formel (8,10,12) beschrieben. Bei dieser Synthese entstehen in einer mikrobiologischen Umset-
zung Verbindungen mit der allgemeinen Formel (4,B). Die Bedeutungen der Reste R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁷ und R¹⁷ sowie der Gruppierung
U V W X Y Z sind in den Patentansprüchen angegeben.



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist, Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Frühere Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 19/2004 vom 6. Mai 2004, Section II

(30) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts 15. Juli 2004

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

(15) Informationen zur Berichtigung:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12P33/10 C12P33/16 C07J1/00 C07J3/00 C07J5/00
 C07J7/00 C07J9/00 C07J11/00 C07J31/00 C07J41/00
 A61K31/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12P C07J A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/21830 A (AKZO NOBEL NV, WIERMA MARTEN (NL), MEIJDEN PIETER V D (NL)) 19 June 1997 (1997-06-19) cited in the application	1,2,8-10
Y	the whole document	3-10
A	TAN L ET AL "INTERACTIONS OF STEROIDS AND FUNGI 11 ALPHA-HYDROXYLATION AND DEGRADATION OF PROGESTERONE-4-C BY A CELL-FREE PREPARATION FROM ASPERGILLUS OCHRACEUS" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS PLC, GB, vol 1, no 3, 1 September 1970 (1970-09-01), pages 221-227, XP000671122 ISSN 0022-4731	1,2,8-10
Y	the whole document	3-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April 2004

Date of mailing of the international search report

14.05.04

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 16 Patentkan 2
 NL - 2200 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 881 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Douschan, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08111

C.(Classification) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHIBAHARA M ET AL "MICROBIAL HYDROXYLATIONS V IIALPHA-HYDROXYLATION OF PROGESTERONE BY CELL-FREE PREPARATIONS OF ASPERGILLUS OCHRACEUS" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, AMSTERDAM, NL, vol 202, 1970, pages 172-179, XP009023368 ISSN 0006-3002 the whole document	3-10
X,P	WO 02/059139 A (NUBBEMEYER REINHARD , BOHLMANN ROLF (DE), SCHERING AG (DE), ZOPF DIETE) 1 August 2002 (2002-08-01) siehe insbesondere Beispiele 1-4 und Figur 1 the whole document	11-27
X	WO 99/13812 A (POPULATION COUNCIL INC) 25 March 1999 (1999-03-25) cited in the application siehe insbesondere S 6 und 7 the whole document	11-27
T	WO 2004/011008 A (SCHERING AG) 5 February 2004 (2004-02-05) siehe insbesondere S 1, 2 und 10 the whole document	11-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/08111

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☐ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely

2. ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically

- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows

see supplemental sheet

- 1 ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims - it is covered by claims Nos.

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1 Claims 1, 2, 8-10 (in part)

microbiological method of preparing compounds of formula 4,B wherein hydroxylation and oxidation are carried out simultaneously starting from compounds of formula 3,A and using a microorganism selected from the groups *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp* and *Rhizopus sp*

2 Claims 3, 4, 5, 8-10 (in part)

microbiological method of preparing compounds of formula 4,B wherein hydroxylation is carried out starting from compounds of formula 3,A and using a first microorganism selected from the groups *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metarrhizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* and *Verticillium sp*. The resulting intermediate of formula C is then in a second step oxidated using a second microorganism selected from the groups *Bacillus sp*, *Mycobacterium sp*, *Nocardia sp* and *Pseudomonas sp* to produce the end product 4,B

3 Claims 6, 7, 8-10 (in part)

microbiological method of preparing compounds of formula 4,B wherein hydroxylation is carried out starting from compounds of formula D and using a microorganism selected from the groups *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Curvularia sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/08111

sp, *Helicostylum sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* and
Syncephalastrum sp

4 Claims 11-27

claims 11-20 compounds of formulas 8, 10 and 12,
claims 21 and 22 intermediate of formula 6, for use in
preparing compounds of formula 8,
claim 23 method of preparing compounds of formula 10
starting from compounds of formula 4,B,
claim 24 method of preparing compounds of formula 12
starting from compound 4,B, by way of compounds of formula
10,
claim 25 method of preparing compounds of formula 8 starting
from compounds of formula 4,B, by way of compounds of
formula 6,
claim 26 pharmaceutical use of compounds 8, 10 and 12,
claim 27 pharmaceutical preparations containing compounds 8,
10 and 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08111

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9721830 A	19-06-1997	AT 215606 T AU 713685 B2 AU 1375897 A CA 2240315 A1 CN 1207136 A ,C CZ 9801834 A3 DE 69620474 D1 DE 69620474 T2 DK 900283 T3 WO 9721830 A1 EP 0900283 A1 ES 2175175 T3 IL 119818 A JP 2000501940 T NO 982700 A NZ 325276 A PL 327439 A1 PT 900283 T RU 2213143 C2 US 6046023 A ZA 9610485 A	15-04-2002 09-12-1999 03-07-1997 19-06-1997 03-02-1999 14-10-1998 08-05-2002 14-11-2002 15-07-2002 19-06-1997 10-03-1999 16-11-2002 29-02-2000 22-02-2000 11-06-1998 29-11-1999 07-12-1998 30-09-2002 27-09-2003 04-04-2000 24-06-1997
WO 02059139 A	01-08-2002	DE 10104327 A1 BG 108023 A BR 0206653 A CA 2434187 A1 CZ 20032006 A3 EE 200300346 A WO 02059139 A1 EP 1353938 A1 HU 0303020 A2 NO 20033321 A SK 9542003 A3	25-07-2002 27-02-2004 03-02-2004 01-08-2002 14-01-2004 15-12-2003 01-08-2002 22-10-2003 29-12-2003 24-09-2003 02-12-2003
WO 9913812 A	25-03-1999	US 2002012694 A1 BR 9806213 A CA 2270177 A1 EP 0941039 A1 JP 2001527581 T WO 9913812 A1	31-01-2002 18-04-2000 25-03-1999 15-09-1999 25-12-2001 25-03-1999
WO 2004011008 A	05-02-2004	DE 10234525 A1 WO 2004011008 A1	05-02-2004 05-02-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Atomarelschiffen

PCT/EP 03/08111

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C12P33/10 C07J7/00 A61K31/56	C12P33/16 C07J9/00	C07J1/00 C07J11/00	C07J3/00 C07J31/00	C07J5/00 C07J41/00
Nach der internationalen Patentsklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierte Mindestprüfgröße (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7 C12P C07J A61K					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfgröße gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche kumulierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data					
C. ALS WESSENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung sowie mindestens unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Bez. Anspruch Nr.
A	WO 97/21830 A (AKZO NOBEL NV, WIERMA MARTEN (NL), MEIJDEN PIETER V D (NL)) 19 Juni 1997 (1997-06-19) in der Anmeldung erwähnt				1,2,8-10
Y	das ganze Dokument				3-10
A	TAN L ET AL "INTERACTIONS OF STEROIDS AND FUNGI 11 ALPHA-HYDROXYLATION AND DEGRADATION OF PROGESTERONE-4-C BY A CELL-FREE PREPARATION FROM ASPERGILLUS OCHRACEUS" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS PLC, GB, Bd 1, Nr 3, 1 September 1970 (1970-09-01), Seiten 221-227, XP000671122 ISSN 0022-4731				1,2,8-10
Y	das ganze Dokument				3-10
-/-					
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfälle					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist T* Stereo Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei anzuerkennen 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 eingetragener) U* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht V* 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 der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie 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 erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger 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 A* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts		
23 Apr11 2004			14.05.04		
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 6018 Patenteen 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 881 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018			Bevollmächtigter Beauftragter Douschan, K		

C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
Y	SHIBAHARA M ET AL "MICROBIAL HYDROXYLATIONS V IIALPHA-HYDROXYLATION OF PROGESTERONE BY CELL-FREE PREPARATIONS OF ASPERGILLUS OCHRACEUS" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, AMSTERDAM, NL, Bd 202, 1970, Seiten 172-179, XP009023368 ISSN 0006-3002 das ganze Dokument	3-10
X,P	WO 02/059139 A (NUBBEMEYER REINHARD , BOHLMANN ROLF (DE), SCHERING AG (DE), ZOPF DIETE) 1 August 2002 (2002-08-01) siehe insbesondere Beispiele 1-4 und Figur 1 das ganze Dokument	11-27
X	WO 99/13812 A (POPULATION COUNCIL INC) 25 März 1999 (1999-03-25) in der Anmeldung erwähnt siehe insbesondere S 6 und 7 das ganze Dokument	11-27
T	WO 2004/011008 A (SCHERING AG) 5 Februar 2004 (2004-02-05) siehe insbesondere S 1, 2 und 10 das ganze Dokument	11-27

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/08111

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____

2. ☐ Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine einmündige internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____

3. ☐ Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich

1 Ansprüche 1, 2, 8-10 tw

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel 3,A, mittels eines Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp , *Glomerella* sp , *Gnomonia* sp , *Haplosporella* sp und *Rhizopus* sp gleichzeitig hydroxyliert und oxidiert wird

2 Ansprüche 3, 4, 5, 8-10tw

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel 3,A, mittels eines ersten Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp , *Gibberella* sp , *Glomerella* sp , *Gnomonia* sp , *Metarrhizium* sp , *Nigrospora* sp , *Rhizopus* sp und *Verticillium* sp hydroxyliert wird Das somit gebildete Zwischenprodukt der Formel C wird in einem 2. Verfahrensschritt unter Verwendung eines zweiten Mikroorganismus, ausgewählt aus den Gruppen *Bacillus* sp , *Mycobacterium* sp , *Nocardia* sp , und *Pseudomonas* sp zu dem Endprodukt 4,B oxidiert

3 Ansprüche 6, 7, 8-10

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel D, mittels eines Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp , *Curvularia* sp , *Gibberella* sp , *Glomerella* sp , *Gnomonia* sp , *Haplosporella* sp , *Helicostylum* sp , *Nigrospora* sp , *Rhizopus* sp und *Syncephalastrum* sp hydroxyliert wird

4 Ansprüche 11-27

WEITERE ANGABEN

PCT/BA/ 210

Ansprüche 11-20 Verbindungen der Formel 8,10 und 12
Ansprüche 21 und 22 Zwischenprodukt der Formel 6,
verwendbar zur Herstellung von Verbindungen der Formel 8
Anspruch 23 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
Formel 10, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,8
Anspruch 24 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
Formel 12, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,8 über
Verbindungen der Formel 10
Anspruch 25 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
Formel 8, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,8 über
Verbindungen der Formel 6
Anspruch 26 Pharmazeutische Verwendung der Verbindungen 8,
10 und 12
Anspruch 27 Pharmazeutische Präparate enthaltend
Verbindungen 8, 10 und 12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkommen

PCT/EP 03/08111

Im Recherchenbericht eingeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9721830 A	19-06-1997	AT 215606 T	15-04-2002
		AU 713685 B2	09-12-1999
		AU 1375897 A	03-07-1997
		CA 2240315 A1	19-06-1997
		CN 1207136 A ,C	03-02-1999
		CZ 9801834 A3	14-10-1998
		DE 69620474 D1	08-05-2002
		DE 69620474 T2	14-11-2002
		DK 900283 T3	15-07-2002
		WO 9721830 A1	19-06-1997
		EP 0900283 A1	10-03-1999
		ES 2175175 T3	16-11-2002
		IL 119818 A	29-02-2000
		JP 2000501940 T	22-02-2000
		NO 982700 A	11-06-1998
		NZ 325276 A	29-11-1999
		PL 327439 A1	07-12-1998
		PT 900283 T	30-09-2002
		RU 2213143 C2	27-09-2003
		US 6046023 A	04-04-2000
		ZA 9610485 A	24-06-1997
WO 02059139 A	01-08-2002	DE 10104327 A1	25-07-2002
		BG 108023 A	27-02-2004
		BR 0206653 A	03-02-2004
		CA 2434187 A1	01-08-2002
		CZ 20032006 A3	14-01-2004
		EE 200300346 A	15-12-2003
		WO 02059139 A1	01-08-2002
		EP 1353938 A1	22-10-2003
		HU 0303020 A2	29-12-2003
		NO 20033321 A	24-09-2003
		SK 9542003 A3	02-12-2003
WO 9913812 A	25-03-1999	US 2002012694 A1	31-01-2002
		BR 9806213 A	18-04-2000
		CA 2270177 A1	25-03-1999
		EP 0941039 A1	15-09-1999
		JP 2001527581 T	25-12-2001
		WO 9913812 A1	25-03-1999
WO 2004011008 A	05-02-2004	DE 10234525 A1	05-02-2004
		WO 2004011008 A1	05-02-2004

(12) SOLICITUD DE PATENTE INTERNACIONAL DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Internacional de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
5 de febrero de 2004 (05-02-2004)

PCT

(43) Número de publicación internacional
WO 2004/011663 A3

- (51) Clasificación internacional de patente¹ C12P 33/10
33/16, C071 1/00, 3/00, 5/00, 7/00, 9/00, 11/00, 31/00,
41/00, A61K 31/36
- (21) Referencia Internacional PCT/EP 2003/008111
- (22) Fecha de presentación internacional
24 de JULIO de 2003 (24.07.2003)
- (25) Idioma de presentación alemán
- (26) Idioma de publicación alemán
- (30) Indicaciónes de prioridad
102 33 723 3 24 de julio de 2002 (24.07.2002) DE
611/402.953 14 de agosto de 2002 (14.08.2002) US
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto
US)
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]
Möllenstrasse 178, 13353 Berlin (DE)
- (72) Inventor, y:
- (75) Inventor/solicitante (solo para US) ZORN Ludwig,
[DE/DE] Osanderweg 45^a 13509 Berlin (DE)
BOHLMANN Rolf [DE/DE]; Köhler Weg 6^a 14055
Berlin (DE) GALLUS, Norbert [DE/DE] Götsstr 25
12099 Berlin (DE) KÜNZER, Hermann
[DE/DE] Turner Str 4, 13347 Berlin (DE) MÜHN
Hans-Peter [DE/DE] Markgrafstr 61 13465 Berlin
(DE) NUBBEMEYER, Reinhard [DE/DE]
Wilhelmstr 9 13467 Berlin (DE).

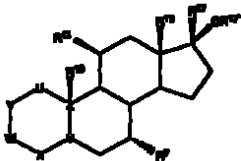
- (81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW
- (84) Estados designados (regional): Patente ARIPO. (OH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW);
Patente Euroasática. (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM); Patente Europea. (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR); Patente OAPI. (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

Publicado
con Informe de búsqueda internacional
antes del plazo vigente para las modificaciones de las
reivindicaciones se repetirá la publicación en caso de
ingresar modificaciones

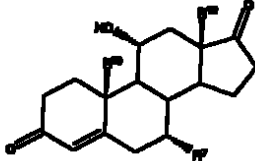
- (88) Fecha de publicación del informe de búsqueda
internacional modificado: 15 de julio de 2004
- (15) Informaciones para la rectificación
Ver PCT Gazette Nr. 19/2004 del 6 de mayo de 2004,
sección II

Para aclarar el código de dos letras y las demás abreviaturas
se hace referencia a las aclaraciones ("Guidance Notes
on Codes and abbreviations") dispuestas al comienzo de cada
edición normal de la PCT-Gazette.

(44) Título PROCEDIMIENTO MICROBIOLÓGICO PARA LA PRODUCCIÓN DE 11 α HIDROXIESTEROIDES
SUSTITUIDOS EN 7 α



4,10,12



4,8

(57) Resumen Se describe una vía de síntesis novedosa para la elaboración de precursores destinados a la elaboración de
compuestos que responden a la fórmula general (8, 10, 12). En esta síntesis, en una reacción microbiológica se forman
compuestos que responden a la fórmula general (4,B). Los significados de los restos R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁷ y R¹⁸ así como los
de los grupos U, V, W, X, Y, Z están indicados en las reivindicaciones de la patente.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL				Referencia Internacional PCT/EP 03/08111	
A CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD					
IPC7	C12P33/10	C12P33/16	C07J1/00	C07J3/00	C07J5/00
	C07J7/00	C07J9/00	C07J11/00	C07J31/00	C07J41/00
	A61K31/56				
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o la clasificación internacional la IPC					
ÁMBITOS INVESTIGADOS					
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)					
IPC 7	C12P	C07J	A61K		
Publicaciones buscadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto estén incluidas en los ámbitos investigados					
Bancos electrónicos de datos consultados durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y eventualmente expresiones de búsqueda empleadas)					
EPO-Internal WPI Data PAJ CHEM ABS Data					
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES					
Categoría	Denominación del documento así como de ser requerido Indicación de los países relevantes				Relevante para la reivindicación N°
A	WO 97/21830 A (AKZO NOBEL NV WIERMA MARTEN (NL); MEIJDEN PIETER V D (NL)) 19 de junio de 1997 (1997-06-19) mencionado en la solicitud				1 2 8 - 10
Y	todo el documento				3 - 10
A	TAN L ET AL "INTERACTIONS OF STEROIDS AND FUNGI 11 ALPHA-HYDROXYLATION AND DEGRADATION OF PROGESTERONE-4-C BY A CELL-FREE PREPARATION FROM ASPERGILLUS OCHRACEUS" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY PERGAMON PRESS PLC GB vol 1 N° 3 1 de septiembre de 1970 (1970-09-01) pp 221 - 227 XP 000 671 122 ISSN 0022-4731				1 2 8 - 10
Y	Todo el documento				3 - 10
----- ---///---					
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C			☒ Ver familia de patentes en el anexo		
A	Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no consideradas como particularmente importantes		"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				
"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)		"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		
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral a una utilización a una exposición o a otras disposiciones		"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		
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		& publicación que es miembro de la misma familia		
Fecha de finalización de la búsqueda internacional			Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional		
23 de abril de 2004			14 05 04		
Nombre y dirección postal del organismo de búsqueda internacional			Funcionario autorizado		
Europäisches Patentamt, P B 5818 Patentkan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31 70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl Fax (+31 70) 340-3018			Douschan K		

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 03/08111

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación del documento, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
Y	SHIBAHARA M ET AL "MICROBIAL HYDROXYLATIONS V ITALPHA-HYDROXYLATION OF PROGESTERONE BY CELL-FREE PREPARATIONS OF ASPERGILLUS OCHRACHEUS" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA AMSTERDAM NL Vol 202 1970 pp 172 - 179 XP 009 023 368 ISSN 0006-3002 Todo el documento	3 - 10
X P	WO 02/059139 A (NUBBENEYER, REINHARD BOHMANN ROLF (DE); SCHERING AG (DE) ZOPF DIETER) 1 de agosto de 2002 (2002-08-01) ver en particular, ejemplos 1 - 4 y figura 1 todo el documento	11 - 27
X	WO 99/13812 A (POPULATION COUNCIL INC) 25 de marzo de 1999 (1999-03-25) mencionado en la solicitud ver en particular, pp 6 y 7 todo el documento	11 - 27
T	WO 2004/011008 A (SCHERING AG) 5 de febrero de 2004 (2004-02-05) ver en particular, pp 1 2 y 10 todo el documento	11 - 27

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 03/08111
Campo I Observaciones a las reivindicaciones que se comprobaron como no investigables (continuación del punto 2 de la hoja 1)		
De acuerdo con el artículo 17(2)a), no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para determinadas reivindicaciones por los siguientes motivos		
1	☐	reivindicaciones N° porque se refieren a objetos por los cuales el Organismo no está obligado a su investigación
2	☐	reivindicaciones N° porque se refieren a partes de la solicitud internacional que se corresponden tan poco con los requisitos preestablecidos que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional coherente, en particular
3	☐	reivindicaciones N° porque se trata de reivindicaciones secundarias que no están redactadas de acuerdo con los ítem 2 y 3 de la regla 6.4(a).
Campo II Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del punto 2 de la hoja 1)		
El Organismo de Búsqueda Internacional comprobó que esta solicitud internacional comprende varias invenciones a saber		
Ver hoja suplementaria		
1	☒	dado que el solicitante abonó en término las tasas de búsqueda adicionales este informe de búsqueda internacional se extiende a todas las reivindicaciones investigables
2	☐	dado que se pudieron llevar a cabo sin mayor esfuerzo las búsquedas para todas las reivindicaciones investigables lo que hubiera justificado una tasa de búsqueda adicional el Organismo no solicitó el pago de tal tasa.
3	☐	dado que el solicitante abonó en término solo algunas de las tasas de búsqueda adicionales requeridas este informe de Búsqueda Internacional se extiende solo a las reivindicaciones para las cuales se abonó tales tasas en particular a las reivindicaciones N°
4	☐	El solicitante no abonó en término las tasas de búsqueda adicionales requeridas El informe de Búsqueda Internacional se limita por ello a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones la misma está vertida en las siguientes reivindicaciones
Observaciones acerca de una oposición		☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron abonadas con oposición ☒ Las tasas de búsqueda adicionales fueron abonadas sin oposición

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 03/08111

El Organismo de Búsqueda Internacional determinó que esta solicitud internacional contiene invenciones (grupos de) múltiples

1 Relvindicaciones 1 2 8 – 10

Método biológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4 B en el que se lleva a cabo simultáneamente la hidroxilación y la oxidación partiendo de compuestos de la fórmula 3,A y utilizando un microorganismo seleccionado de los grupos *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Haplosporella sp* y *Rhizopus sp*

2 Relvindicaciones 3 4 5 8 – 10 (parcialmente)

Método biológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4,B en el que se lleva a cabo la hidroxilación partiendo de compuestos de la fórmula 3 A y utilizando un primer microorganismo seleccionado de los grupos *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Giberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metarrhizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* y *Verticillium sp*

El intermediario resultante de la fórmula C es luego oxidado en una segunda etapa utilizando un segundo microorganismo seleccionado de los grupos *Bacillus sp*, *Mycobacterium sp*, *Nocardia sp* y *Pseudomonas sp* para producir el producto final 4,B

3 Relvindicaciones 6 7 8 – 10 (parcialmente)

Método biológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4 B en el que se lleva a cabo la hidroxilación partiendo de compuestos de la fórmula D y utilizando un microorganismo seleccionado de los grupos *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Curvularia sp*, *Giberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp*, *Helicostylum sp*, *Rhizopus sp* y *Syncephalastrum sp*

4 Relvindicaciones 11 – 27

relvindicaciones 11 – 20 compuestos de la fórmula 8 10 y 12

relvindicaciones 21 y 22 Intermediario con la fórmula 6 para su uso en la preparación de compuestos de la fórmula 8

relvindicación 23 método de preparación de compuestos de la fórmula 10 partiendo de compuestos de la fórmula 4 B

relvindicación 24 método de preparación de compuestos de la fórmula 12 partiendo de compuestos de la fórmula 4 B, mediante la vía de compuestos de la fórmula 10

relvindicación 25 método de preparación de compuestos de la fórmula 8 partiendo de compuestos de la fórmula 4 B mediante la vía de compuestos de la fórmula 6

relvindicación 26 uso farmacéutico de los compuestos 8 10 y 12,

relvindicación 27 preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos 8 10 y 12

1INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Detalle de publicaciones pertenecientes a la misma familia de patentes				Referencia Internacional PCT/EP 03/08111	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
WO 97/21830 A	19-06-1997	AT	215606 T	15-04-2002	
		AU	713685 B2	09-12-1999	
		AU	1375897 A	03-07-1997	
		CA	2240315 A1	19-06-1997	
		CN	1207136 A,C	03-02-1999	
		CZ	9801834 A3	14-10-1998	
		DE	69620474 D1	08-05-2002	
		DE	69620474 T2	14-11-2002	
		DK	900283 T3	15-07-2002	
		WO	9721830 A1	19-06-1997	
		EP	0900283 A1	10-03-1999	
		ES	2175175 T3	16-11-2002	
		IL	119818 A	29-02-2000	
		JP	2000501940 T	22-02-2000	
		NO	982700 A	11-06-1998	
		NZ	325276 A	29-11-1999	
		PL	327439 A1	07-12-1998	
		PT	900283 T	30-09-2002	
		RU	2213143 C2	27-09-2003	
		US	6046023 A	04-04-2000	
		ZA	9610485 A	24-06-1997	
Wo 02/059139 A	01-08-2002	DE	10104327 A1	25-07-2002	
		BG	108023 A	27-02-2004	
		BR	0206653 A	03-02-2004	
		CA	2434187 A1	01-08-2002	
		CZ	20032006 A3	14-01-2004	
		EE	200300346 A	15-12-2003	
		WO	02059139 A1	01-08-2002	
		EP	1353938 A1	22-10-2003	
		HU	0303020 A2	29-12-2003	
		NO	20033321 A	24-09-2003	
		SK	6542003 A3	02-12-2003	
WO 99-13812 A	25-03-1999	US	2002012694 A1	31-01-2002	
		BR	9806213 A	18-04-2000	
		CA	2270177 A1	25-03-1999	
		EP	0941039 A1	15-09-1999	
		JP	2001527581 T	25-12-2001	
		WO	9913812 A1	25-03-1999	
WO 2004/011008 A	05-02-2004	DE	10234525 A1	05-02-2004	
		WO	2004011008 A1	05-02-2004	

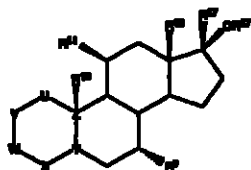
- (12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT
VERSION CORREGIDA
(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
(43) Fecha de publicación internacional 5 de febrero de 2004 (05 02 2004)
(10) Número de publicación internacional WO 2004/011663 A2

- (51) Clasificación internacional de patentes C12P 33/10,
33/16, C07J 1/00 3/00 5/00 7/00 9/00 11/00 31/00 41/00 A61K 31/58
(21) Número de solicitud internacional PCT/EP2003/008111
(22) Fecha de presentación internacional 24 de julio de 2003 (24 07 2003)
(25) Idioma de la presentación alemán
(26) Idioma de la publicación alemán
(30) Antecedentes de prioridad
102 33 723 3 24 de julio de 2002 (24 07 2002) DE
60/402,953 14 de agosto de 2002 (14 08 2002) US
(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US) SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Müllerstrasse 178 13353 Berlín (DE)
(72) Inventores, e
(75) Inventores/Solicitantes (solo para EE UU) ZORN, Ludwig [DE/DE], Oslanderweg 45a,
13509 Berlín (DE) BOHLMANN, Rolf [DE/DE], Kühler Weg 6a, 14055 Berlín (DE) GALLUS,
Norbert [DE/DE], Götzstrasse 25, 12099 Berlín (DE) KÜNZER, Hermann [DE/DE], Turner
Strasse 4, 13347 Berlín (DE) MUHN, Hans-Peter [DE/DE], Markgrafenstrasse 61 13465
Berlín (DE) NUBBEMEYER, Reinhard [DE/DE], Wilhelmstrasse 9 13467 Berlín (DE)

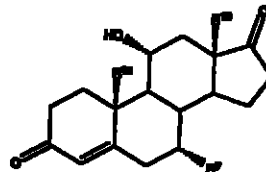
[Continuación en la hoja siguiente]

(54) Título Procedimientos microbiológicos para preparar 11 α -hidroxiesteroideos
7 α -sustituídos

(57) Resumen Se describe una novedosa síntesis para preparar productos precursores
destinados a la producción de compuestos de la fórmula general (8,10 12) Durante dicha síntesis se
producen los compuestos de la fórmula general (4,B) en una reacción microbiológica Los significados
de los radicales R⁷, R¹⁰, R¹¹ R¹³ R¹⁷ y R^{17'} y del grupo U-V-W-X-Y-Z se indican en las
reivindicaciones



8,10,12



4,B

- (81) **Estados designados (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, PG, PH PL PT, RO, RU SC SD SE SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US UZ VC VN, YU ZA, ZM ZW
- (84) **Estados designados (regional)** Patente ARIPO (GH GM KE LS MW MZ, SD, SL, SZ, TZ UG ZM ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU TJ TM) Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY CZ DE DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU MC NL PT RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML MR NE SN TD TG)

Publicado

- sin informe de búsqueda internacional y a ser publicado nuevamente después de recibido el informe

(48) **Fecha de Publicación de esta versión corregida** 6 de mayo de 2004

(15) **Informaciones con respecto a la corrección** véase Gaceta PCT No 19/2004 del 6 de mayo de 2004, Sección II

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

Procedimientos microbiológicos para preparar 11 α -hidroxisteroides 7 α -sustituidos

Memoria descriptiva

La invención se refiere a procedimientos microbiológicos para preparar 11 α -hidroxisteroides 7 α -sustituidos, a 11 β -halogenosteroides 7 α ,17 α -sustituidos que se pueden obtener de aquellos, a procedimientos para la preparación de estos últimos compuestos y a su uso, así como a preparaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. Además, la invención se relaciona con otros 11 β -halogenosteroides 7 α -sustituidos, específicamente estro-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituidos que se pueden obtener a partir de los 11 α -hidroxisteroides 7 α -sustituidos.

Para la terapia del climaterio viril y para desarrollar los órganos sexuales masculinos, así como para el control de la fertilidad masculina se usan andrógenos, particularmente testosterona. Además, estas hormonas también poseen componentes activos parcialmente anabólicos que entre otros, favorecen el desarrollo muscular.

El climaterio viril se caracteriza por una disminución de la producción de andrógeno del cuerpo, condicionada por la edad, de modo que para su tratamiento se realiza un reemplazo hormonal (HRT hormone replacement therapy).

La administración de LH-RH para controlar la fertilidad masculina produce, además de una reducción de la espermatogénesis, también la secreción de LH y la disminución de los niveles de testosterona y libido, lo cual puede equilibrarse con la administración de medicamentos que contienen testosterona (D E Cummings et al , "Prostate Sparing Effects of the Potent Androgen 7 α -metil-19-Nortestosterone A Potential Alternative to testosterone for Androgene Replacement and Male Contraception", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol 83, Nr 12, pág 4212-4219 (1998))

Para el control de la fertilidad masculina se puede aplicar una terapia combinada con administración de andrógenos y un componente que actúa como gestágeno (véase p ej la WO 01/60376 A, así como los documentos que allí se citan)

Se ha comprobado que en un tratamiento con testosterona se presentan efectos secundarios, especialmente un agrandamiento de la próstata por aumento de la cantidad de células y glándulas del estroma (BPH hiperplasia prostática benigna) En el metabolismo de la testosterona intermediado por reductasa-5 α se forma dihidrotestosterona (DHT) que puede provocar, entre otros, la aparición de la BPH (Cummings et al , ibid , WO 99/13883 A1) De allí que para el tratamiento

clínico de la BPH se aplique la inhibición de la 5 α -reductasa (finastéridos)

El veloz metabolismo del esteroide andrógeno testosterona provoca también, no solamente la aparición de la indeseable DHT, sino que también obliga a la administración de dosis orales elevadas para alcanzar el nivel de efecto de testosterona deseado. De allí que sean necesarias formas de administración alternativas, tales como inyección i m o grandes parches

Para sustituir la testosterona en las áreas de indicación mencionadas se propuso la 7 α -metil-19-nortestosterona (MeNT, que por una parte, presenta un efecto biológico superior al de la testosterona, ya que tiene una mayor afinidad de unión con los receptores andrógenos. Por otra, debido a un impedimento estérico, por medio del grupo 7 α -metilo, probablemente se opone a la metabolización provocada por la 5 α -reductasa (Cummings et al , ibid , WO 99/13883 A1, WO 99/13812 A1, US-A-5 342 834)

Además, en la metabolización de la testosterona, se transforma una parte menor de este compuesto en estradiol por aromatización del anillo A del sistema esteroide, especialmente en el cerebro, el hígado y en el tejido adiposo. En cuanto al efecto general de la testosterona y sus metabolitos, el estradiol es responsable de la conducta sexual

específica y der la regulación de la gonadotropina De allí que su efecto, lo mismo que el de la testosterona, debe considerar beneficioso para el hombre adulto (Cummings et al , ibid)

Sin embargo se ha comprobado, que la cinética farmacológica de la testosterona no es satisfactoria Especialmente, la testosterona administrada por vía oral es eliminada rápidamente, de manera que el efecto y la duración del efecto de los medicamentos que la contienen son poco satisfactorios Por eso se sintetizaron otros derivados de testosterona Tales derivados se describen, entre otros, en la US-A-5,952,319, particularmente los derivados de 7α -, 11β -dimetilo de 19-nortestosterona, específicamente 7α , 11β -dimetil-17 β -hidroxiestr-4-en-3-ona, 7α , 11β -dimetil-17 β -heptanoiloxiestr-4-en-3-ona, 7α , 11β -dimetil-17 β -[(2-ciclopentiletíl)-carboníl]-oxi]-estr-4-en-3-ona, 7α , 11β -dimetil-17 β -(fenilacetiloxi)estr-4-en-3-ona y 7α , 11β -dimetil-17 β -[[(trans-4-[n-butíl]ciclohexíl)-carboníl]-oxi]-estr-4-en-3-ona

Los mencionados derivados de 7α , 11β -dimetilo presentan, lo mismo que MeNT, las mencionadas ventajas, incluyendo una cinética farmacológica mejorada, es decir, que su efecto y la duración de su efecto son mejores que los de la testosterona

Sin embargo, estos derivados sólo se pueden obtener por medio de una costosa síntesis

En la EP 0 900 283 B1 se describe una síntesis de esteroides por vía microbiológica. Allí se afirma que la estr-4-en-3,17-diona y canrenon se puede transformar en el correspondiente 11α -hidroxianálogo utilizando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus nigricans*, *Rhizopus arrhizus* y cepas de *Pestalotia*. Sin embargo, en la introducción de la memoria descriptiva se remite a Shibahara et al, *Biochim Biophys Acta*, 202 (1970), 172-179, quienes informaron que la reacción microbiológica de hidroxilación de 11α - no es previsible en esteroides.

De allí que el problema que se propone solucionar la presente invención es encontrar derivados de testosterona que no sean sensibles a una reducción con 5α -reductasa, que también presenten una cinética farmacológica mejorada y que sean particularmente fáciles de preparar. Un aspecto esencial de la presente invención consiste, por lo tanto, en encontrar un procedimiento que facilite el acceso a los productos precursores, con el cual se puedan preparar fácilmente los productos precursores.

El problema que se propone solucionar la presente invención es solucionado por medio de procedimientos

microbiológicos para preparar esteroides 7α -sustituidos según las reivindicaciones 1, 3 y 6, 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según la reivindicación 11, de procedimientos para preparar 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos de las reivindicaciones 23, 24 y 25, del uso de estos 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según la reivindicación 26, de preparaciones farmacéuticas que contienen estos 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos, según la reivindicación 27 y de 11β -halogenestra-1,3,5(10)-trienos 7α -sustituidos según la reivindicación 21 Las formas de realización preferidas de los objetos reivindicados se describen en las reivindicaciones secundarias

Definiciones

Las siguientes definiciones se refieren a todas las partes de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, así como al esquema I adjunto

Todos los grupos, radicales o demás unidades estructurales pueden ser variadas independientemente dentro del área de significación indicada

Todos los grupos alquilo-, alquilen-, alqueno-, alquilen-, alquino-, alquino- pueden ser de cadena lineal o ramificada Por ejemplo, un grupo propenilo puede ser descrita por una de las siguientes estructuras químicas - $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ Por lo tanto, alquilo- C_{1-18}

incluye por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-propilo, n-butilo, 1-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 1-metil-n-pentilo, 2-metil-n-pentilo, 3-metil-n-pentilo, 4-metil-n-pentilo, 1-etil-n-butilo, 2-etil-n-butilo etc

Alquilo alicíclico es un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido con uno o varios grupos alquilo que está unido directamente a través del anillo cicloalquilo o a través de uno de los grupos alquilo

De la misma manera, un grupo alquenilo alicíclico es un cicloalquenilo o un cicloalquenilo o cicloalquilo sustituido con uno o varios grupos alquenilo o con uno o varios grupos alquenilo y alquilo o con uno o varios grupos alquilo, que está unido directamente a través del anillo cicloalquenilo o a través de uno de los grupos alquenilo- o alquilo, donde por lo menos una de las uniones doble está contenida en el alquenilo alicíclico

Arilo puede ser un fenilo, aunque también 1-naftilo, 2-naftilo Arilo incluye básicamente también heteroarilo, particularmente 2-, 3- y 4-piridinilo, 2- y 3- furilo-, 2- y 3-tienilo, 2- y 3-pirrolilo, 2-, 4- y 5-imidazolilo, piridazinilo, 2-, 4- y 5-pirimidinilo y 3- y 4-piridazinilo

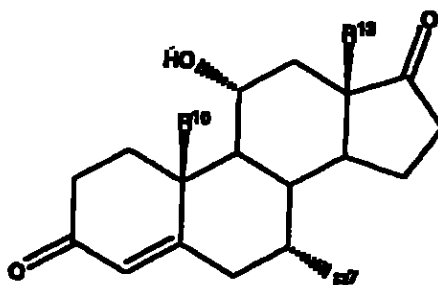
Halógeno es flúor, cloro, bromo y yodo

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables son sales de de los respectivos compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido metansulfónico Los ésteres pueden formarse particularmente con ácido succínico

Los superíndices de símbolos R, por ejemplo, R¹³, indican su posición en la estructura del anillo esteroide y los átomos de C en la estructura del anillo esteroide están numerados de acuerdo a la nomenclatura IUPAC Los superíndices de los símbolos C, por ejemplo, C¹, designan la posición del respectivo átomo de C en la estructura del anillo esteroide

Descripción de la invención

Los novedosos procedimientos microbiológicos sirven para preparar los 11 α -hidroxiesteroides 7a-sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

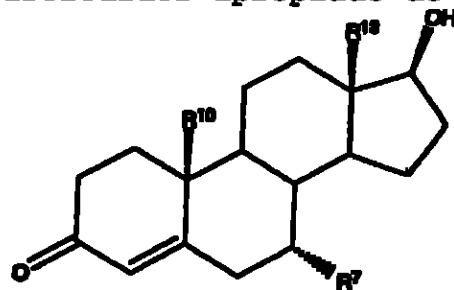
R⁷ es el grupo P-Q, donde

P es un alquileno-C₁-C₄ y Q es un hidrógeno, alquilo-C₁-C₄ o fluoralquilo-C₁-C₄ (alquilo parcial o totalmente fluorado) y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R¹⁰ es H, CH₃ o CF₃ y

R¹³ es metilo o etilo

En una primera variante del procedimiento para preparar estas sustancias se hidroxila y oxida, en un paso, un esteroide 7 α -sustituidos apropiado de la fórmula general 3,A



3,A

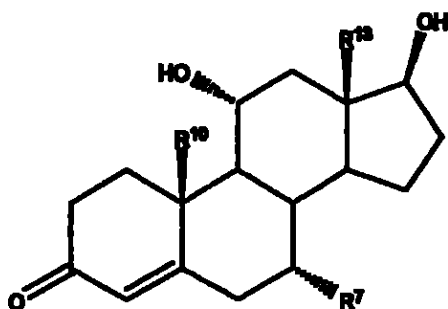
donde R⁷, R¹⁰ y R¹³ tienen el mismo significado que el indicado para los compuestos de la fórmula general 4,B,

utilizando un microorganismo seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus* sp, *Beauveria* sp, *Glomerella* sp, *Gnomonia* sp, *Haplosporella* sp y *Rhizopus* sp. Son particularmente preferidos *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischen*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus niger*, *Beauveria bassiana*, *Glomerella cingulata*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica* y *Rhizopus stolonifer*, usándose particularmente *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischen*

(ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus niger* (ATCC 9142), *Beauveria bassiana* (ATCC 7159), *Glomerella cingulata* (CBS 15226, CBS 23849, CBS 98069, ATCC 56596, ATCC 64682, IFO 6425), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837) y *Rhizopus stolonifer* (ATCC 15441)

Como alternativa, este procedimiento de preparación microbiológico también se puede llevar a cabo en dos etapas, desarrollándose las reacciones de hidroxilación y de oxidación en pasos de reacción sucesivos. El desarrollo de la reacción se puede dirigir a través de la duración de la reacción por ejemplo, interrumpiendo la reacción después de un tiempo de reacción determinado, se puede aislar el material hidroxilado pero aún no oxidado. Por lo tanto, ambos pasos del procedimiento pueden llevarse a cabo en forma separada o en una fermentación mixta.

Para esto, en un primer paso del procedimiento microbiológico, el compuesto de la fórmula general 3,A se puede hidroxilar en la posición 11, utilizando un primer microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metanfilizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* y *Verticillium sp*, con lo cual se forma un esteroide 7α -sustituido con un grupo hidroxilo en posición 11α . Este compuesto tiene la fórmula general C.



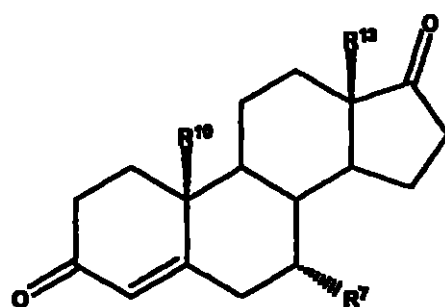
C

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen los mismos significados que los indicados más arriba para los compuestos de la fórmula general 4,B Se usan especialmente *Aspergillus malignes*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Beauveria bassiana*, *Gibberella fujikuroi*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Metarrhizium anisopliae*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus stolonifer* y *Verticillium dahliae* Para la hidroxilación se prefieren particularmente *Aspergillus malignes* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus niger* (ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NRRL 405, CBS 13252, ATCC 46504), *Beauveria bassiana* (ATCC 7159, IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736), *Gibberella fujikuroi* (ATCC 14842), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16646, ATCC 1'6052, IFO 6459, IFO 6425, IFO 6470, CBS 98069, IFO 7478, IFO 5257, ATCC 64682, ATCC 15470), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cinguleta* (CBS 15226), *Metarrhizium anisopliae* (IFO 5940),

Nigrospora sphaerica (ATCC 12772), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858, ATCC 34102, ATCC 34102), *Rhizopus stolonifer* (ATCC 6227b, ATCC 15441) y *Verticillium dahliae* (ATCC 11405)

Luego, en un segundo paso microbiológico del procedimiento, se oxida el producto intermedio C usando un segundo microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Bacillus sp*, *Mycobacterium sp*, *Nocardia sp* y *Pseudomonas sp*, formándose 11α -hidroxiesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B. Se usan particularmente *Bacillus lactimorbus*, *Bacillus sphaericus*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium smegmatis*, *Nocardia corallina*, *Nocardia globerula*, *Nocardia minima*, *Nocardia restrictus*, *Nocardia rubroperfincta*, *Nocardia salmonicolor* y *Pseudomonas testosteroni*, preferentemente *Bacillus lactimorbus* (ATCC 245), *Bacillus sphaericus* (ATCC 7055), *Mycobacterium neoaurum* (ATCC 9626, NRRL B3683, NRRL B-3805), *Mycobacterium smegmatis* (ATCC 14468), *Nocardia corallina* (ATCC 31338), *Nocardia globerula* (ATCC 9356), *Nocardia minima* (ATCC 19150), *Nocardia restrictus* (NCIB 10027), *Nocardia rubroperfincta* (ATCC 14352), *Nocardia salmonicolor* (ATCC 19149) y *Pseudomonas testosteroni* (ATCC 11996).

En otra variante del procedimiento, los compuestos de la fórmula general 4,B se preparan en una reacción microbiológica a partir de esteroides 7α -sustituídos de la fórmula general D.



D

donde R⁷, R¹⁰ y R¹³ tienen los mismos significados que los indicados para los compuestos de la fórmula general 4,B Esta reacción se lleva a cabo utilizando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende, *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Curvularia sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp*, *Helicostilum sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* y *Syncephalastrum sp*, y se hidroxila la estructura básica esteroide en posición 11 α y se obtienen así el 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituido de la fórmula general 4,B Se prefieren *Aspergillus alliaceus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischen*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus varicolor*, *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helicostilum piriformae*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus oryzae* y *Syncephalastrum racemosum*, prefiriéndose usar particularmente *Aspergillus alliaceus* (ATCC 10060),

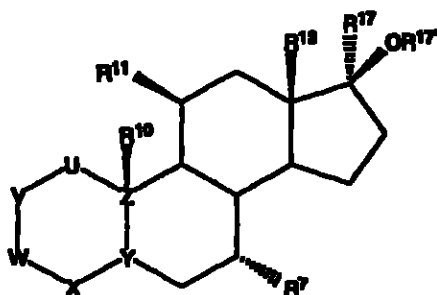
Aspergillus awamori (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus nidulans* (ATCC 11267), *Aspergillus niger* (ATCC 9142, ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NRRL 405, ATCC 13252, ATCC 46504), *Aspergillus varicolor* (ATCC 10067), *Beauveria bassiana* (IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736, ATCC 7159), *Curvularia lunata* (IX3), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16646, IFO 6459, IFO 6425, IFO, 6470, ATCC 15093, ATCC 10529, IFO 5257, ATCC 56596, ATCC 64682), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837), *Helicostilum piriformae* (ATCC 8992), *Nigrospora sphaerica* (ATCC 12772), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858) y *Syncephalastrum racemosum* (IFO 4827)

Son particularmente apropiados los procedimientos en los cuales se obtienen 11α -hidroxiesteroides 7α -sustituidos de la fórmula general 4,B, donde, independientemente entre sí R^7 es CH_3 y/o R^{10} es H y/o R^{13} es CH_3

El procedimiento se lleva a cabo de manera habitual. Para ello se prepara primeramente una solución nutriente esterilizada para la cepa y luego esta solución nutriente se inocula con la solución de cultivo para cultivar la cepa. El cultivo previo preparado de esta manera se vierte luego en un fermentador, el

que también es alimentado con una solución nutriente apropiada. Preferentemente después de una fase de crecimiento del cultivo de la cepa se agrega la sustancia de partida al fermentador, en este caso, un compuesto de la fórmula general 3,A o un compuesto de la fórmula general D, de manera que pueda producirse la reacción de la invención. Después de terminada la reacción se purifica la mezcla de sustancias de manera habitual, a fin de aislar el 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituido.

A partir de los compuestos de la fórmula general 4,B así obtenidos se pueden sintetizar otros compuestos de la invención con procedimiento de preparación también de la invención. Los 11 β -halogenoesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8,10,12



8,10,12

donde

U-V-W-X-Y-Z es una de las estructuras de anillo C¹-C²-C³-C⁴ = C⁵-C¹⁰, C¹-C²-C³-C⁴-C⁵ = C¹⁰ o C¹-C²-C³-C⁴-C⁵-C¹⁰, donde en este caso un grupo oxo (=O) está unido a W (=C³) o es la

estructura de anillo $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^6$, donde en este caso el radical OR^3 está unido a W ($= C^3$),

R^3 es H, alquilo- C_1-C_4 , alcanooilo- C_1-C_4 o un éster cíclico C_3-C_7 con el átomo de O del radical OR^3 ,

R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, un alquilo- C_1-C_4 o un fluoralquilo- C_1-C_4 (alquilo parcial o totalmente fluorado) y el grupo P-Q está unido a través de P a la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y es H, CH_3 o CF_3 y solamente está presente cuando X Y-Z no es $C^4-C^5=C^{10}$,

R^{11} es un halógeno,

R^{13} es metilo o etilo,

R^{17a} es H, alquilo- C_1-C_{18} , alquilo- C_1-C_{18} alicíclico, alquenoilo- C_1-C_{18} , alquenoilo- C_1-C_{18} alicíclico, alquinoilo- C_1-C_{18} , alquilarilo- C_1-C_{18} , alquilenitrilo- C_1-C_8 o es el grupo P-Q, donde el grupo P-Q tiene el significado indicado más arriba,

$R^{17'}$ es H, alquilo- C_1-C_{18} , alquilo- C_1-C_{18} alicíclico, alquenoilo- C_1-C_{18} , alquenoilo- C_1-C_{18} alicíclico, alquinoilo- C_1-C_{18} o alquilarilo- C_1-C_{18} , donde R^{17} también puede estar unido al grupo 17 β -oxi a través de un grupo ceto, y donde R^{17} también puede estar adicionalmente sustituido con uno o varios grupos $NR^{18}R^{19}$ o con uno o varios grupos SO_xR^{20} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{18} , R^{19} y

R^{20} pueden tener, independientemente entre si, el mismo significado que R^{17} ,
y sus sales de adición, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables,
constituyen ventajosas sustancias activas

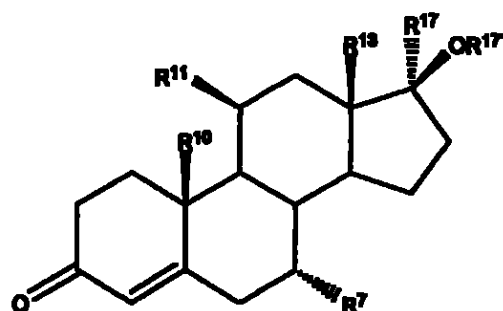
Estos compuestos que se pueden obtener mediante otros pasos del procedimiento a partir del 11α -hidroxiesteroides 7α -sustituido de la fórmula general 4,B son valiosas sustancias activas con fuerte efecto andrógeno y no tienen los efectos secundarios mencionados. Estos compuestos son apropiados para preparar medicamentos, particularmente contraceptivos efectivos y sustancias activas para la terapia de sustitución hormonal (HRT)

Si R^{17} está sustituido adicionalmente con un grupo $NR^{18}R^{19}$, este puede ser un grupo metilamino-, dimetilamino-, etilamino-, dietilamino-, ciclohexilamino-, diciticlohexilamino-, fenilamino-, difenilamino-, bencilamino o dibencilamino

Los 11β -halogenoesteroides $7\alpha,17\alpha$ -sustituidos de la fórmula general 8,10,12 particularmente apropiados son los compuestos, en los cuales U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$, $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$ o $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^{10}$

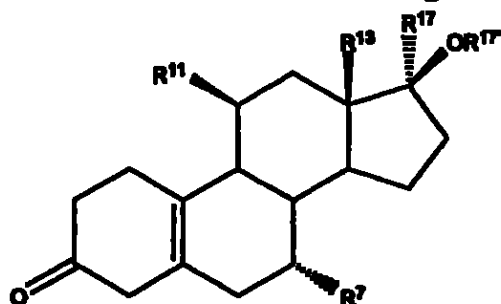
En el primer caso (U-V-W-X-Y-Z = $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$) se trata de esteroides de la fórmula general

10



10

En el segundo caso ($U-V-W-X-Y-Z = C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$) se trata de esteroides de la fórmula general 12



12

Los compuestos de las fórmulas generales 10 y 12 son compuestos andrógenos

En el tercer caso ($U-V-W-X-Y-Z = C^1 = C^2-C^3=C^4-C^5=C^6$) se trata de esteroides de la fórmula general 8

Estos compuestos son estrógenos (compuestos afines con el receptor de estrógeno) En los tres casos, los radicales R^3 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{17} y R^{17} tienen la misma significación que los respectivos radicales de la fórmula general 8,10,12

Preferentemente, R^1 es independientemente entre sí, H y/o R^7 es CH_3 y/o R^{11} es flúor y/o R^{13} es CH_3 y/o R^{17} es H, CH_3 , alquínilo- C_{1-18} , particularmente etínilo, CH_2CN o CF_3 y/o R^{17} es H

Son 11β -halogenesteroides $7\alpha,17\alpha$ -sustituídos de la fórmula general 8,10,12 de la invención particularmente apropiados

17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona

(Fórmula 10)

17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona

(Fórmula 12)

17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

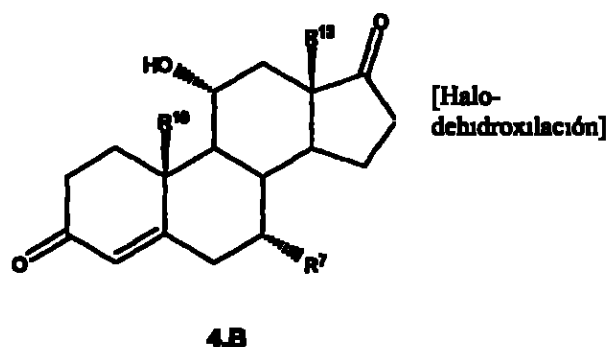
(Fórmula 8)

Para preparar estos compuestos pueden aplicarse los siguientes procedimientos

Para preparar 11β -halogenesteroides $7\alpha,17\alpha$ -sustituídos de la fórmula general 10, donde U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$, se usan como sustancias de partida, los 11α -hidroxíesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B que se pueden obtener con el procedimiento microbiológico de la invención

En un primer paso de síntesis se transforman estos 11α -hidroxíesteroides 7α -sustituídos así obtenidos por sustitución

nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en los respectivos 11 β -halogenesteroides 7 α -sustituídos 5



Como reactivos de halodehidroxilación pueden usarse todos los compuestos habituales, por ejemplo, ácido fluorhídrico, clorhídrico-, bromhídrico- o yodhídrico-, cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, N-clorosuccinimida, trifenilfosfina / tetracлoruro de carbono, HF/piridina o dietilamino-sulfo-trifluoruro o preferentemente nonaflilfluoruro/1,5-diazabíciclo [5 4 0]undeceno

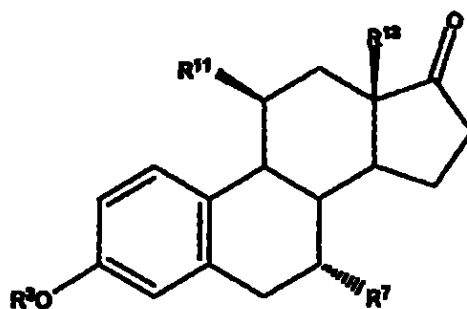
A continuación, se prepara el compuesto 10, a partir de 5, por alquilación selectiva de C¹⁷ de la estructura de anillo (véase para esto Esquema I) Para la alquilación selectiva se pueden usar reactivos de alquilación selectivos habituales, por ejemplo, compuestos Grignard y compuestos organometálicos, particularmente compuestos de alquillitio Para preparar la respectiva 17 α -etinil-17 β -hidroxi-estr-4-en-3-ona a partir de la estr-4-en-3,17-diona se puede usar bromuro de etinilmagnesio como reactivo de alquilación

Para la preparación de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos en los cuales U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ y que tienen la fórmula general 12, se usan los compuestos de la fórmula general 10 y se isomeriza, de manera que la unión doble Δ^4 se convierta en $\Delta^{5(10)}$ por isomerización. Para proteger los grupos ceto-3, se forma primeramente un éter cíclico en posición 3. A continuación, se isomeriza la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$, con lo cual se forma el 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituído de la fórmula general 12 y el grupo protector se separa nuevamente.

Para preparar los otros 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8, en los cuales U-V-W-X-Y-Z es C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C¹⁰, se procede de la siguiente manera.

A partir del 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B, obtenido por hidroxilación microbiológica y oxidación como se ha descrito más arriba, se forma primeramente el correspondiente 11 β -halogenesteroide de la fórmula general 5 por halodehidroxilación en una reacción de sustitución nucleófila.

A partir de este se forma luego, por oxidación, por ejemplo, con una sal de cobre(II), un estra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituído de la fórmula general 6.



6

donde R^3 , R^7 , R^{11} y R^{13} tienen las mismas significaciones que se han indicado anteriormente Si R^3 es H, estos compuestos pueden ser sintetizados inmediatamente Si R^3 es otro radical diferente de H, los respectivos éteres o ésteres deben formarse de manera conocida después que se ha formado el anillo trieno 1,3,5(10) por oxidación

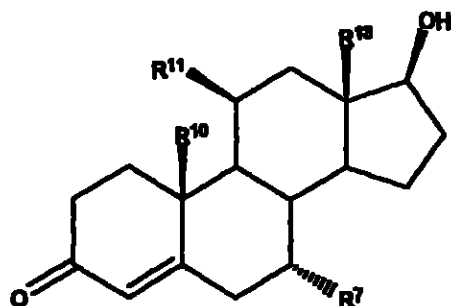
También son nuevos los 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituídos de la fórmula general 6 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus ésteres y amidas y se reivindican como productos intermedios en la síntesis de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8, también de la invención

Un 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituído de la fórmula general 6 particularmente preferido es 11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)trien-17-ona

De la misma manera que se ha descrito anteriormente para la síntesis de los compuesto de la fórmula general 10, a partir

de 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituido de la fórmula general 6 pueden formarse 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8 de la invención, por alquilación selectiva del C¹⁷ de la estructura de anillo

Además, a partir de las sustancias de la fórmula general 4,B, obtenidas por hidroxilación microbiológica y oxidación de los esteroides 7 α -sustituidos de la fórmula general 3,A o D, también se pueden preparar los 11 β -halogenesteroides 7 α -sustituidos de la fórmula general 9, los que también tienen efecto andrógeno

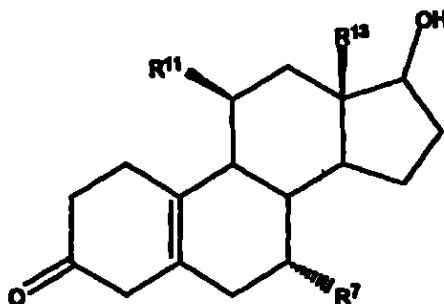


9

donde R⁷, R¹¹ y R¹³ tienen los mismos significados indicados anteriormente. Un compuesto particularmente preferido es 11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona. Los compuestos de la fórmula general 9 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus ésteres y amidas también presentan efecto andrógeno.

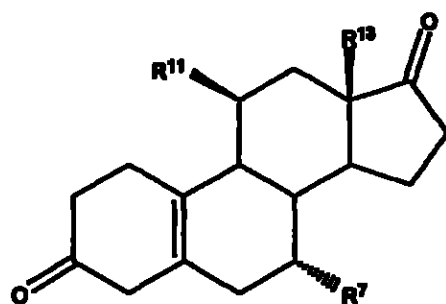
Para preparar los compuestos de la fórmula general 9 se reduce la estr-4-en-3,17-diona 5 para dar 17 β -hidroxi-estr-4-en-3-ona 9, por ejemplo, con un hidruro de boro

Los compuestos de la fórmula general 9 también pueden ser transformados en los respectivos 11 β -halogenestra-5(10)-enos 7 α -sustituídos



donde R⁷, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ tienen los mismos significados que en la fórmula general 8,10,12. Para esto se isomerizan los compuestos de la fórmula general 9 por desplazamiento de la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$. Para proteger el grupo ceto-3, se forma primeramente un éter cíclico en posición-3. A continuación se isomeriza la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$, con lo cual se forma el 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituído mencionado anteriormente y luego se vuelve a separar el grupo protector.

Finalmente, a partir de los compuestos de la fórmula general 5 se pueden transformar los respectivos 11 β -halogenestra-5(10)-enos 7 α -sustituídos por isomerización de la unión doble Δ^4 en unión doble $\Delta^{5(10)}$.



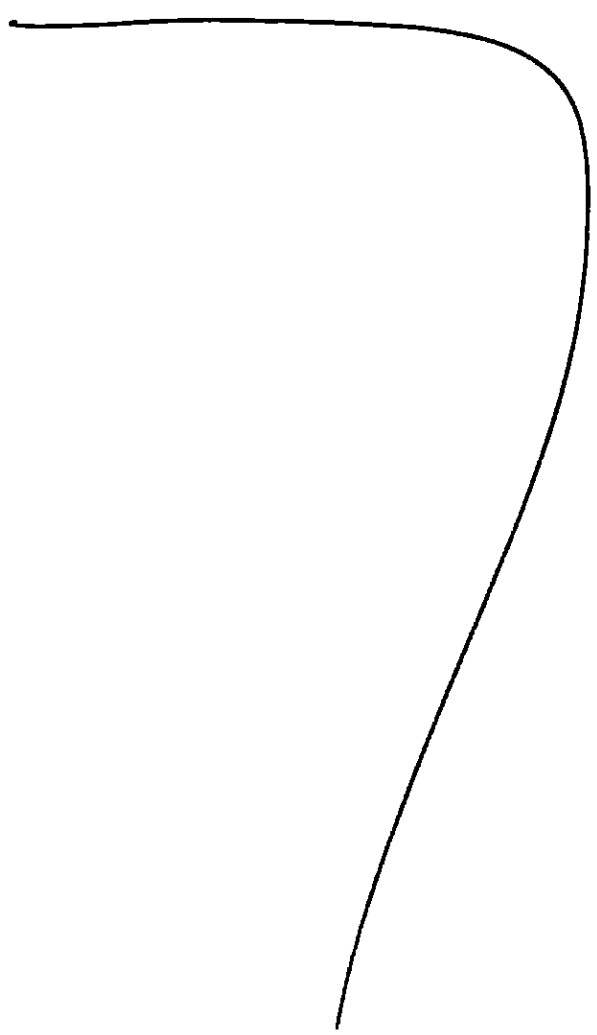
donde R^7 , R^{10} , R^{11} y R^{13} tienen los mismos significados que en la fórmula general 8,10,12. Para esto se isomerizan los compuestos de la fórmula general 5 por desplazamiento de la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$. Para proteger el grupo ceto-3, también en este caso se forma primeramente un éter cíclico en posición-3. A continuación se isomeriza la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$, con lo cual se forma el 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituido mencionado anteriormente y luego se vuelve a separar el grupo protector.

Todos los compuestos mencionados pueden seguir esterificándose o eterificándose, siempre que se encuentren presentes correspondientes grupos hidroxilo en la posición-3 o 17 β . Por ejemplo, el compuesto 9 puede ser transformado en un correspondiente 17 β -éter o 17 β -éster. Un compuesto preferido es 11 β -fluoro-17 β -(4-sulfamoylbenzoxi)-7 α -metilestr-4-en-3-ona. Como sustituyentes en el átomo de oxígeno oxígeno de C¹⁷ se pueden usar básicamente los mismos radicales que se indican para R^{17} .

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8,10,12 son especialmente apropiados para preparar medicamentos. De allí que la presente invención se relaciona también con el uso de los mencionados compuestos de la fórmula general 8,10,12 para preparar medicamentos y con preparaciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los mencionados compuestos de la fórmula general 8,10,12 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 10,12 de la invención son compuestos de fuerte efecto andrógeno, que no tienen los efectos secundarios descritos, por ejemplo, estimulación de la próstata (particularmente no produce hiperplasia prostática benigna). Los compuestos son fáciles de sintetizar. Se ha demostrado que los compuestos de la fórmula general 10 o 12 de la invención no solamente pueden ser usados para la terapia de sustitución hormonal masculina, sino que estos compuestos también son apropiados, sin administración adicional de otras sustancias activas, como efectivos contraceptivos masculinos cuando se administran en dosis suficientes para reducir debidamente el nivel en sangre de LH, testosterona producida en el cuerpo y FSH (hormona estimuladora del folículo). Esto se debe a que los 11 β -halogenesteroides de la invención inhiben la secreción de LH y FSH. LH estimula las células Leydig, de modo que hay

secreción de testosterona Si se mantiene bajo el nivel de LH en sangre, también baja la secreción de testosterona propia del cuerpo La testosterona es necesaria para la espermatogénesis, mientras que la FSH estimula las células germinales De allí que para una espermatogénesis efectiva es necesario un elevado nivel de FSH y LH en sangre, es decir que el nivel suficientemente elevado de LH en sangre provoca la secreción de testosterona, necesaria para la espermatogénesis



Dado que un tratamiento con los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos, sin sustancias activas adicionales esterilizantes puede permitir una efectiva contracepción masculina, es posible simplificar sustancialmente la administración de un medicamento apropiado y reducir notablemente los costos de su uso

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la invención también se pueden usar en combinación con un gestágeno para controlar la fertilidad masculina

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la invención también inhiben efectivamente la 5 α -reductasa y la 11-hidroxilasa esteroide [CYP11B (P450c11), G Zhang, W L Miller, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol 81, páginas 3254-3256 (1996)), de modo que por ejemplo, se evita selectivamente la estimulación de la próstata, por lo que estos compuestos presentan una cinética farmacológica mejorada. La inhibición de la 11-hidroxilasa provoca una menor desactivación de los compuestos andrógenos y una menor eliminación del cuerpo humano. A raíz de ello, la efectividad y la duración del efecto de estos compuestos resulta mejorada con respecto a los compuestos conocidos, particularmente después de aplicación oral.

Por las razones descritas precedentemente, estos compuestos son particularmente apropiados para su uso en el control de la fertilidad masculina y en la terapia de

sustitución de andrógeno y tienen menor tendencia a la reducción-5 α , con la posibilidad simultánea, de aromatizarse para dar esteroides estrógenos y tienen un efecto favorable sobre los lípidos del suero y el sistema nervioso central

El efecto andrógeno y la comprobación de que no se presentan los mencionados efectos secundarios se determinó para los compuestos de las fórmulas generales 10 y 12 en un ensayo de saco seminal. El efecto de los compuestos de la fórmula general 8 de la invención se examinó en un ensayo de crecimiento del útero por efecto del estrógeno. Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -subsituídos de las fórmulas generales 10 o 12 o las preparaciones farmacéuticas de la invención que contienen estos compuestos, son muy apropiados para el tratamiento de hombre no estériles y básicamente también de mamíferos macho. Su uso para la contracepción masculina hace que las personas masculinas sean estériles sólo transitoriamente. Después de dejar de usar las sustancias activas de la invención o los respectivos preparados farmacéuticos recuperan su estado original, es decir que el hombre deja de ser estéril y la espermatogénesis tiene lugar nuevamente en la cantidad original. Para lograr un estado de esterilidad transitoria uniforme durante un período deseado, la administración de la sustancia activa o los preparados debe realizarse en forma continua, debiendo tomarse, según la forma de administración, diariamente o periódicamente a intervalos

breves o también más prolongados Después de la administración única o reiterada de la sustancia activa o del preparado, la persona masculina recuperará el estado no-estéril en forma paulatina, dependiendo el tiempo de recuperación de diferentes factores, por ejemplo, de la dosificación, de la constitución física de la persona y de la administración paralela de otros medicamentos

Si el fin de la aplicación es la contracepción, la dosis de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos debe ser suficientemente elevada para que el nivel de LH y FSH en sangre sea de max 2,5 I E /ml (I E Unidades Internacionales), particularmente de max 1,0 I E /ml, respectivamente y el de testosterona, de max 10 nmol/l, particularmente max 3 nmol/l

Si los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la invención se desean usar para la HRT sin desear simultáneamente una contracepción, la dosis será menor Para este caso se requieren grados de efecto que permiten niveles de LH en sangre y FSH de 2,51 E I/ml y de más de 10 nmol/l para testosterona

Las dosis de los 11 β -halogenesteroides 7 α , 17 α -sustituidos de las fórmulas generales 10 o 12 de la invención que son necesarias para ajustar el nivel en sangre de LH, FSH y testosterona dependen de una multiplicidad de factores y por lo tanto, deben ser determinadas específicamente para cada

uso En primer lugar, la dosis depende naturalmente del tipo de terapia En el caso que los compuestos deban ser usados para la contracepción masculina, deben administrarse dosis sustancialmente más elevadas que cuando se usan para el tratamiento de reemplazo Por otra parte, la dosificación también depende del tipo de 11β -halogenesteroide $7\alpha,17\alpha$ -sustituido y de su biodisponibilidad Además, la forma de administración es esencial para la cantidad a administrara Finalmente, la dosis también depende de la constitución física del usuario y de otros factores, como p ej la administración paralela de otros medicamentos

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral y parenteral, por ejemplo, i p (intraperitoneal), i v (intravenosa), i m (intramuscular) o percutánea Los compuestos también se pueden implantar en los tejido La cantidad de los compuestos a administrar puede variar dentro de un amplio espectro, siempre que se aplique una cantidad efectiva Según el estado a tratar y la forma de administración, la cantidad de los compuestos a administrar puede variar en un amplio rango En el humano, la dosis diaria es del rango de 0,1 a 100 mg La dosis diaria preferida para el humano es de 0,1 a 10 mg La duración de la aplicación depende del fin que se desea alcanzar

Para la administración se pueden usar cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, cremas, ungüentos

lociones, líquidos tales como jarabes, geles, líquidos inyectables, por ejemplo, para inyección i p -, i v -, i m - o percutánea, etc , liberando las diferentes formas de administración los compuestos de la invención en el cuerpo, según su tipo, en forma paulatina o todos juntos en un tiempo breve

Para la administración oral se usan cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y líquidos u otras formas de administración oral conocidas en forma de preparados farmacéuticos. En este caso, los medicamentos pueden formularse de manera tal que las sustancias activas sean liberadas en el cuerpo en un tiempo breve o bien tengan un efecto de depósito y se produzca una incorporación más prolongada, lenta y sostenida de sustancia activa. En el cuerpo las unidades de dosis pueden contener, además de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos, uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sustancias para ajustar la reología del medicamento, sustancias tensioactivas, activadores de disolución, microcápsulas, micropartículas, granulados, diluyentes, aglutinantes como almidón, azúcar, sorbita y gelatina, también sustancias de relleno como ácido silícico y talco, deslizantes, colorantes, aromatizantes y otras sustancias.

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la invención también pueden ser formulados particularmente en

forma de solución destinada a la administración oral y que además del 11 β -halogenesteroide activo contiene, como otros componentes, un aceite farmacéuticamente aceptables y/o una sustancia lipófila tensioactiva farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia hidrófila, tensioactiva farmacéuticamente aceptable y/o un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable Para esto nos remitimos además, a la WO-A-97/21440

Para lograr mejor biodisponibilidad del esteroide, los compuestos también pueden ser formulados en forma de clatratos de ciclodextrina Para esto, los compuestos se convierten con α -, β o γ -ciclodextrina o sus derivados

Si se usan cremas, ungüentos, lociones y líquidos de uso externo, estos deben ser tales que los compuestos de la invención sean incorporados en cantidad suficiente al cuerpo Estas formas de administración contienen sustancias auxiliares, por ejemplo, sustancias para ajustar la reología de los medicamentos, sustancias tensioactivas, conservantes, activantes de la disolución, diluyentes, sustancias para aumentar la capacidad de permeación de los esteroides de la invención a través de la piel, colorantes, aromatizantes, y sustancias protectoras de la piel tales como acondicionadores y reguladores de la humedad El medicamento puede contener, junto con los esteroides de la invención, también otras sustancias activas

Para la administración parenteral, las sustancias activas pueden estar disueltas o suspendidas en un diluyente fisiológicamente aceptable. El diluyente es muy frecuentemente un aceite con o sin adición de un activador de disolución, un tensioactivo, una sustancia que favorece la suspensión o un emulsionante. Son ejemplos de aceites utilizados: aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo. Para formular un preparado inyectable se puede usar cualquier vehículo líquido en el que se disuelvan o emulsionen los compuestos de la invención. Estos líquidos contienen frecuentemente también sustancias destinadas a regular la viscosidad, sustancias tensioactivas, conservantes, activadores de la disolución, diluyentes y otros aditivos con los cuales se ajuste isotónicamente la solución. Junto con los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos también se pueden administrar otras sustancias activas.

Los 11 β -halogenesteroides de la invención se pueden usar en forma de inyección de depósito o preparación para implante, por ejemplo, subcutánea, las que se pueden formular de manera tal que permitan una liberación retardada de la sustancia activa. Para ello se pueden aplicar técnicas conocidas, por ejemplo, depósitos que se disuelven paulatinamente o depósitos provistos de una membrana. Los implantes pueden contener materiales inertes tales como por ejemplo, polímeros.

biodegradables, siliconas sintéticas, por ejemplo, caucho siliconado Para su administración percutánea, los 11 β -halogenesteroides de la invención pueden ser incluidos en por ejemplo un parche

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención

A Síntesis microbiológica

11 α -hidroxí-7 α -metil-estr-4-3,17-diona (Compuesto 4B)

EJEMPLO 1

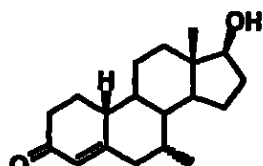
~~LA INVENCIÓN SE DESCRIBE EN EL~~

Hidroxilación microbiológica y oxidación

Un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 1000 ml de una solución nutriente de 3 % en peso glucosa, 1 % en peso agua de remojo de maíz, 0,2 % en peso NaNO₃, 0,1 % en peso KH₂PO₄, 0,2 % en peso K₂HPO₄, 0,05 % en peso KCl, 0,05 % en peso

MgSO₄·7H₂O y 0,002 % en peso FeSO₄·7H₂O (pH 6,0), esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C se inoculó con un cultivo de tubito inclinado de la cepa *Gnomonia cingulata* (CBS 15226) y se agitó durante 72 h a 28°C en un agitador rotativo a 165 rpm. Con este cultivo precursor se inoculó un fermentador de 20 litros que había sido alimentado con 19 litros de medio estéril de la misma composición final que la descrita para el cultivo precursor. Además, antes de esterilizar se agregó 1,0 ml aceite siliconado y 1,0 ml Synperonic (etoxilato de oxoalcohol) para combatir la formación de espuma. Después de una fase inicial de crecimiento de 12 h a 0,7 bar de presión positiva, una temperatura de 28°C, una aireación de 20 l/min y una agitación de 250 rpm se adicionó una solución de 4,0 g 17β-hidroxi-7α-metilestr-4-en-3-ona en 40 ml DMF. Se siguió agitando y aireando. Al cabo de 135 h se cosechó el caldo de cultivo y se extrajo durante 12 h con 10 l metilisobutilcetona y 5 h con 5 l metilisobutilcetona. Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta secar. El aceite siliconado se lavó con hexano. Después de cromatografía en gel de sílice con un gradiente de hexano y acetato de etilo se aislaron 1,64 g (39 %) 11α-hidroxi-7α-metilestr-4-en-3,17-diona.

EJEMPLO 2



Hidroxilación
microbiológica

Oxidación
microbiológica

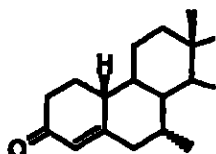
Un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 1000 ml de una solución nutriente de 3 % en peso glucosa, 1 % en peso agua de remojo de maíz, 0,2 % en peso NaNO_3 , 0,1 % en peso KH_2PO_4 , 0,2 % en peso K_2HPO_4 , 0,05 % en peso KCl , 0,05 % en peso $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y 0,002 % en peso $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (pH 6,0), esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C se inoculó con un cultivo en tubito inclinado de la cepa *Glomerella cingulata* (IFO 6425) y se agitó durante 72 h a 28°C en un agitador rotativo a 165 rpm. Con este cultivo precursor se inoculó un fermentador de 20 litros que había sido alimentado con 19 litros de medio estéril de la misma composición final que la descrita para el cultivo precursor. Además, antes de esterilizar se agregó 1,0 ml aceite siliconado y 1,0 ml Synperonic (etoxilato de oxoalcohol) para

combatir la formación de espuma. Después de una fase inicial de crecimiento de 12 h a 0,7 bar de presión positiva, una temperatura de 28°C, una aireación de 10 l/min y una agitación de 350 rpm se adicionó una solución de 2,0 g 17β-hidroxi-7α-metilestr-4-en-3-ona en 30 ml DMF. Se siguió agitando y aireando. Al cabo de 19 h se cosechó el caldo de cultivo y se extrajo durante 16 h con 20 l metilisobutilcetona y 23 h con 20 l metilisobutilcetona. Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta secar. La mayor parte del residuo fue disuelto en metanol. El aceite siliconado se separó por filtrado. Se concentró y después de cromatografía en gel de sílice con una gradiente de diclorometano y acetona se aislaron 1,55 g (73 %) 11α-dihidroxi-7α-metilestr-4-en-3,17-ona. Después de recristalización con acetona / diisopropiléter se obtuvieron 827 mg (39%) de cristales blancos con punto de fusión 163 °C y $[\alpha]_D = -16^\circ / \text{CHCl}_3, c = 0,501$

Un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 500 ml de una solución nutriente de 3 % en peso glucosa, 0,5 % en peso extracto de bacto-levadura, 0,1 % en peso peptona y 0,2 % en peso agua de remojo de maíz (pH 7,5), esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C se inoculó con cuatro crio-bolas de un cultivo de la cepa *Bacillus sphaericus* (ATCC 7055) y se agitó durante 24 h a 28°C en un agitador rotativo a 165 rpm. Con este cultivo precursor se inoculó cada uno de cuatro matraces Erlenmeyer de 2 l que contenían medio estéril de la

misma composición final que la descrita para el cultivo precursor con 10% del caldo de cultivo Después de una fase inicial de crecimiento de 4 h a una temperatura de 28°C, en un agitador rotativo a 165 rpm se adicionó a cada matraz una solución de 50 mg 11 α ,17 β -dioxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona en 2,5 ml DMF Se siguió agitando otras 48 h Los caldos de cultivo reunidos se extrajeron 2 veces con 2 l metilisobutilcetona Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secar Se obtuvieron 630 mg de un residuo oleoso cristalino Después de recristalización con acetona / diisopropiléter se obtuvieron 103 mg (49,1 %) de cristales amarillentos con punto de fusión 189 °C y $[\alpha]_D = +40,4^\circ / \text{CHCl}_3$, $c = 0,529$, (cristalización directa sin purificación cromatográfica previa)

EJEMPLO 3



Hidroxilación
microbiológica

Un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 500 ml de una solución nutritiva de 3 % en peso glucosa, 1 % en peso agua de remojo de maíz, 0,2 % en peso NaNO_3 , 0,1 % en peso KH_2PO_4 ,

0,2 % en peso K_2HPO_4 , 0,05 % en peso KCl , 0,05 % en peso $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ y 0,002 % en peso $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (pH 6,0), esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C se inoculó con un cultivo en tubito inclinado de la cepa *Aspergillus ochraceus* (CBS 13252) y se agitó durante 72 h a 28°C en un agitador rotativo a 165 rpm. Con este cultivo precursor se inoculó un fermentador de 10 litros que había sido alimentado con 9,5 litros de medio estéril de la misma composición final que la descrita para el cultivo precursor. Además, antes de esterilizar se agregó 0,5 ml aceite siliconado y 0,5 ml Synperonic para combatir la formación de espuma. Después de una fase inicial de crecimiento de 6 h a 0,7 bar de presión positiva, una temperatura de 28°C, una aireación de 5 l/min y una agitación de 350 rpm se adicionó una solución de 1,0 g 7 α -metilestr-4-en-3,17-diona en 15 ml DMF. Se siguió agitando y aireando. Al cabo de 22 h se cosechó el caldo de cultivo y se extrajo dos veces durante 4 h con 7 l metilisobutilcetona. Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta secar. La mayor parte del residuo fue disuelto en metanol. El aceite siliconado se separó por filtrado. Se concentró y después de cromatografía en gel de sílice con una gradiente de diclorometano y acetona se aislaron 0,78 g (74 %) 11 α -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3,17-diona. Después de recristalización con acetona / diisopropiléter se obtuvieron 311 mg (29,6%) de cristales blancos con punto de fusión 200 °C y $[\alpha]_D = +52^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,5905$)

Procedimiento químico de preparación

EJEMPLO 4

Preparación de 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona

a) 11 β -fluoro-7 α -metil-estr-4-en-3,17-diona

A una solución de 13,08 g 11 α -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-diona (preparada con la síntesis microbiológica de la invención [Parte A] en 250 ml tolueno y 18,2 ml 1,8-diazabicyclo[5,4]undec-7-eno se agregaron por gotas a 0 °C, 11,5 ml fluoruro del ácido perfluorobutan-1-sulfónico. Al cabo de 1 h se neutralizó con ácido clorhídrico 2M y se vertió sobre agua, se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró al vacío. Después de someter el producto bruto a cromatografía en gel de sílice con una gradiente de hexano / acetato de etilo se obtuvieron 8,7 g 11 β -fluoro-7 α -metil-estr-4-en-3,17-diona. Punto de fusión 101,4 °C, $[\alpha]_D$ +135,8° (CHCl₃)

b) 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona

Una solución de 8,7 g de 11 β -fluoro-7 α -metil-estr-4-en-3,17-diona en 148 ml tetrahidrofurano se mezcló por gotas a 0 °C con 29,5 ml tri-ter-butoxi hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano y se agitó 5,5 h a 0 °C. A continuación, se agregó ácido sulfúrico a 0 °C y la solución de reacción se vertió sobre agua helada, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de sodio, se

concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 5,8 g 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona, con punto de fusión 143-144 °C $[\alpha]_D = +89,0^\circ$ (CHCl₃)

EJEMPLO 5

Preparación de 11 β -fluoro-17 β -(4-sulfamoylbenzoil)-7 α -metilestr-4-en-3-ona

Se mezcló una solución de 500 mg 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona en 7,5 ml piridina, a temperatura ambiente con 750 mg ácido 4-sulfamoylbenzoico, 800 mg N,N-diciclohexilcarbodiimida y 125 mg ácido p-toluensulfónico y se agitó durante 8,5 h. Luego se vertió sobre solución de bicarbonato de sodio, se extrajo cuatro veces con diclorometano, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice con diclorometano / acetona. Se obtuvieron 302 mg 11 β -fluoro-17 β -(4-sulfamoylbenzoil)-7 α -metilestr-4-en-3-ona con punto de fusión 232°C $[\alpha]_D = +100,5^\circ$ (CHCl₃)

EJEMPLO 6

Preparación de 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona

a) 11 β -fluoro-3-metoxi-7 α -metilestra-3,5-dien-17-ona

Se agitó una solución de 2 g 11 β -fluoro-7 α -metilestr-4-en-3,17-diona en 20 ml 2,2-dimetoxipropano con 200 mg tosilato de piridinio durante 6,5 h a 80°C. Luego se diluyó con acetato de

etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 2 g 11 β -fluoro-3-metoxi-7 α -metilestra-3,5-dien-17-ona.

b) 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona

Una solución de 9,17 g cer-III-cloruro en 60 ml tetrahidrofurano se mezcló por gotas a 0°C con 74,2 ml de una solución de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano) y se agitó 1 h a 0°C. A continuación se agregó por gotas una solución de 2 g de la 11 β -fluoro-3-metoxi-7 α -metilestra-3,5-dien-17-ona bruta en 40 ml tetrahidrofurano y se agitó otras 3,5 h a 0°C. Para la preparación se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio, se vertió sobre agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico semiconcentrado, solución de bicarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 1,15 g 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona puro con punto de fusión 218-220°C $[\alpha]_D = +19,2^\circ$ (CHCl₃).

EJEMPLO 7

Preparación de 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona

a) 3,3-etandiildioxi-17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestr-5(10)-en-17 β -ol

Una solución de 700 mg 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona en 7 ml diclorometano y 4,7 ml etilenglicol se agitaron durante 6,5 h a temperatura ambiente con 2,3 ml trimetilortoformiato y 30 mg hidrato de ácido p-toluensulfónico. Luego se vertió sobre solución de bicarbonato de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 205 mg 3,3-etandiildioxi-17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestr-5(10)-en-17 β -ol.

b) 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona

Una solución de 205 mg 3,3-etandiildioxi-17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestr-5(10)-en-17 β -ol en 27 ml metanol y 3,6 ml agua se agitaron con 361 mg ácido oxálico durante 24 h a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre solución de bicarbonato de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 95 mg 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona con punto de fusión 112-114°C.

EJEMPLO 8

Preparación de 17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)trien-3,17 β -diol

a) 11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona

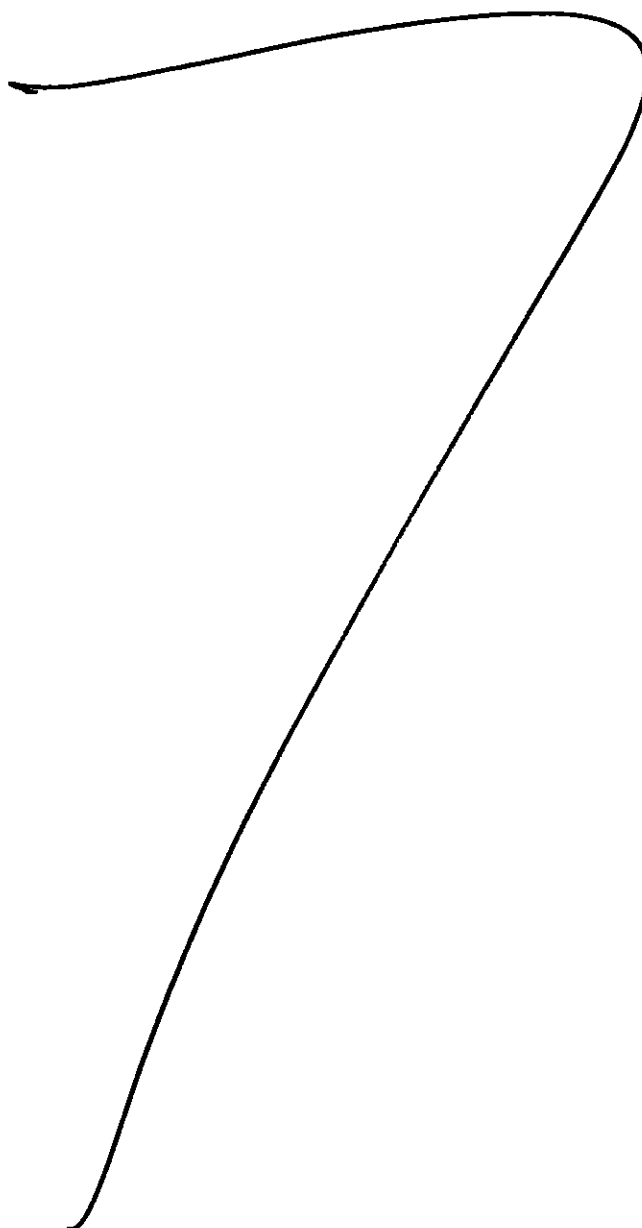
Una solución de 500 mg 11 β -fluoro-7 α -metilestr-4-en-3,17-diona en 16,5 ml acetonitrilo se agitaron con 400 mg bromuro de cobre-II durante 6,5 h a 25°C. Luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio y de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice con hexano / acetona. Se obtuvieron 280 mg 11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona puro con punto de fusión 185-186°C.

b) 17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Una suspensión de 2,03 g cer-III-cloruro en 7,5 ml tetrahidrofurano se mezcló por gotas a 0°C con 16,5 ml de una solución de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano) y se agitó durante 0,5 h a 0°C. A continuación se adicionó por gotas una solución de 280 mg 11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 2,8 ml tetrahidrofurano y se agitó otras 3,5 h a 0°C. Para la preparación se agregó una solución saturada de cloruro de amonio, se vertió sobre agua, se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de

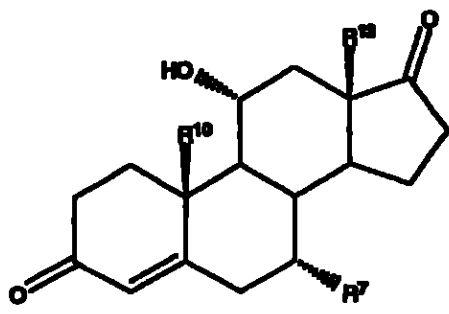
sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice con hexano / acetato de etilo

Se obtuvieron 220 mg 17α -etinil- 11β -fluoro- 7α -metilestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol con punto de fusión $115-117^{\circ}\text{C}$



REIVINDICACIONES

1 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hidroxiesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

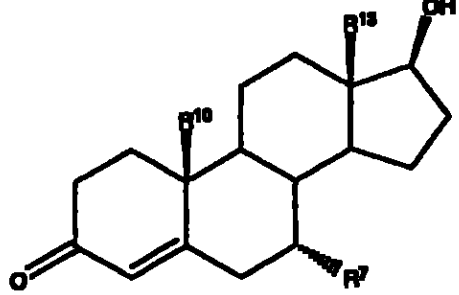
R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{13} es metilo o etilo,

donde un esteroide 7α -sustituídos de la fórmula general 3,A

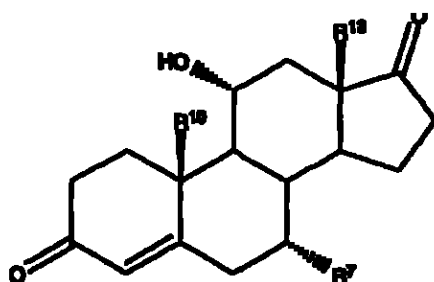


3,A

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen el mismo significado que se indicó anteriormente, se hidroxila y oxida usando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp* y *Rhizopus sp*

2 Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischen*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus niger*, *Beauveria hassiana*, *Glomerella cingulata*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica* y *Rhizopus stolonifer*

3 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hydroxiesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

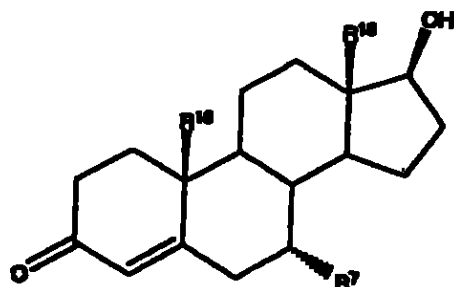
R^7 es el grupo P-Q, en el cual

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{13} es metilo o etilo,

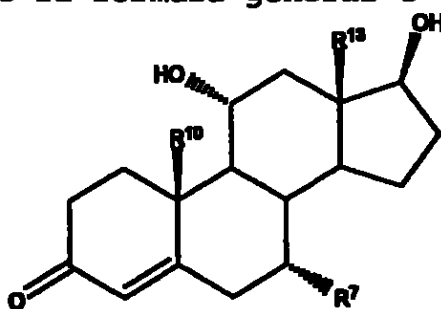
donde un esteroide 7α -sustituido de la fórmula general 3,A



3A

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente,

en un primer paso del procedimiento microbiológico se hidroxila en la posición 11α -, usando un primer microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metarrhizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* y *Verticillium sp*, formándose un 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido de la fórmula general C



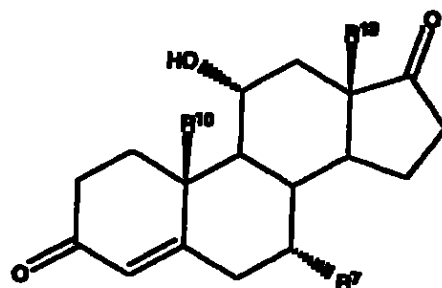
C

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen los mismos significados indicados anteriormente, y el 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido de la fórmula general C que se forma se oxida luego en un segundo paso del procedimiento microbiológico utilizando un segundo microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Bacillus sp*, *Mycobacterium sp*, *Nocardia sp* y *Pseudomonas sp*, con lo cual se forma el esteroide 7α -sustituido de la fórmula general 4,B

4 Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el primer microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Beauveria bassiana*, *Gibberella fujikuroi*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Metarrhizium anisopliae*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus stolonifer* y *Verticillium dahliae*

5 Procedimiento de una de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque, el segundo microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Bacillus lactimorbus*, *Bacillus sphaericus*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium smegmatis*, *Nocardia corallina*, *Nocardia globerula*, *Nocardia minima*, *Nocardia restrictus*, *Nocardia rubropertincta*, *Nocardia salmonicolor* y *Pseudomonas testosteroni*

6 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hidroxiesteroideos 7α -sustituidos de la fórmula general 4,B



4,8

donde

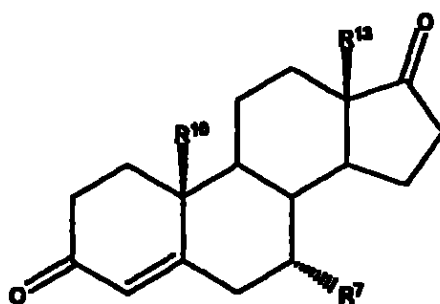
R^7 es un grupo P-Q donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{13} es metilo o etilo,

donde el esteroide 7α -sustituido de la fórmula general D



D

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente,

se hidroxila usando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende, *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp , *Curvularia* sp , *Gibberella* sp , *Glomereila* sp , *Gnomonia* sp , *Haplosporella* sp , *Helicostilum* sp , *Nigrospora* sp , *Rhizopus* sp y *Syncephalastrum* sp

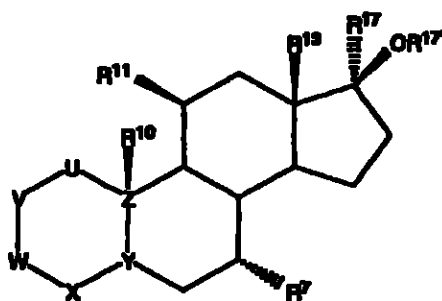
7 Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque, el microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Aspergillus alliaceus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus variegator*, *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Gibberella zeae*, *Glomereila cingulata*, *Glomereila fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helicostilum piriformae*, *Nigrospora sphaedca*, *Rhizopus oryzae* y *Syncephalastrum racemosum*

8 Procedimiento microbiológico según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, R^7 es CH_3

9 Procedimiento microbiológico según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque, R^{10} es H

10 Procedimiento microbiológico según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque, R^{13} es CH_3

11 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8,10,12



8,10,12

donde

U-V-W-X Y-Z es una estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4 = C^5-C^{10}$, $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5 = C^{10}$ o $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5-C^{10}$, donde en este caso un grupo oxo (=O) está unido a W (=C³) o es la estructura de anillo $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^6$, donde en este caso el radical OR³ está unido a W (= C³),

R³ es H, alquilo-C₁-C₄, alcanilo-C₁-C₄ o un éster cíclico C₃-C₇ con el átomo de O del radical OR³,

R⁷ es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo-C₁-C₄ y Q es un hidrógeno, un alquilo-C₁-C₄ o un fluoralquilo-C₁-C₄ y el grupo P-Q está unido a través de P a la estructura básica esteroide,

R¹⁰ puede estar en posición α o β y es H, CH₃ o CF₃ y solamente está presente cuando X Y-Z no es C⁴-C⁵=C¹⁰,

R¹¹ es un halógeno,

R¹³ es metilo o etilo,

R¹⁷ es H, alquilo-C₁-C₁₈, alquilo-C₁-C₁₈ alicíclico, alqueno-C₁-C₁₈, alqueno-C₁-C₁₈ alicíclico, alquino-C₁-C₁₈,

alquilarilo-C₁-C₁₈, alquilenitrilo-C₁-C₈ o es el grupo P-Q, donde el grupo P-Q tiene el significado indicado más arriba, R^{17'} es H, alquilo-C₁-C₁₈, alquilo-C₁-C₁₈ alicíclico, alquenilo-C₁-C₁₈, alquenilo-C₁-C₁₈ alicíclico, alquinilo-C₁-C₁₈ o alquilarilo-C₁-C₁₈, donde R¹⁷ también puede estar unido al grupo 17β-oxi a través de un grupo ceto, y donde R¹⁷ también puede estar adicionalmente sustituido con uno o varios grupos NR¹⁸R¹⁹ o con uno o varios grupos SO_xR²⁰, donde x = 0, 1 o 2 y R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ pueden tener, independientemente entre sí, el mismo significado que R¹⁷,

y sus sales de adición, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables,

12 11β-halogenesteroides 7α,17α-sustituidos según la reivindicación 11, caracterizados porque, U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴=C⁵-C¹⁰ o C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ o C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C¹⁰

13 11β-halogenesteroides 7α,17α-sustituidos según una de las reivindicaciones 11 y 12, caracterizados porque, R¹ es H

14 11β-halogenesteroides 7α,17α-sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizados porque, R⁷ es CH₃

15 11β-halogenesteroides 7α,17α-sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizados porque, R¹¹ es flúor

16 11β-halogenesteroides 7α, 17α-sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizados porque, R¹³ es CH₃

17 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizados porque, R¹⁷ es H, CH₃, alquínilo-C₁₋₁₈, CH₂CN o CF₃

18 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 17, caracterizados porque, R¹⁷ es etínilo

19 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 18, caracterizados porque, R¹⁷ es H

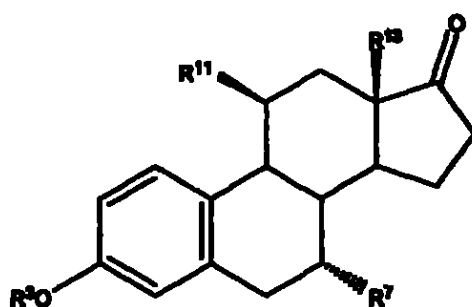
20 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 19, específicamente

17 α -etínil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona

17 α -etínil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona

17 α -etínil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

21 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituidos de la fórmula general 6



6

donde

R^3 es H, alquilo- C_{1-4} , alcanolio- C_{1-4} o es un éter- C_{3-7} cíclico con el átomo de O del radical OR^3 ,

R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_{1-4} y Q es un hidrógeno, es alquilo- C_{1-4} o fluoralquilo- C_{1-4} y el grupo P-Q está unido a la estructura básica esteroide a través de P,

R^{11} es halógeno,

R^{13} es metilo o etilo

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas

22 11β -halogenestra-1,3,5(10)-trieno 7α -sustituidos según la reivindicación 21, específicamente

11β -fluoro-3-hidroxi- 7α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona

23 Procedimiento para preparar 11β -halogenesteroides $7\alpha,17\alpha$ -sustituidos de la fórmula general 10 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X Y-Z es la estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$, que consta de los siguientes pasos

- sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido de la fórmula general 4,B,
- transformación del 11β -halogenesteroide 7α -sustituido así obtenido con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C^{17} de la estructura del anillo, para obtener el 11β -halogenesteroide $7\alpha,17\alpha$ -sustituido de la fórmula general 10

24 Procedimiento para preparar 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 12 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰, con los siguientes pasos

- Sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B,
- Transformación del 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituído con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C¹⁷ de la estructura del anillo, para obtener el 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituído de la fórmula general 10,
- Isomerización del 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituído de la fórmula general 10 para dar el respectivo isómero de la fórmula general 12, donde

U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰

25 Procedimiento para preparar 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C⁶, con los siguientes pasos

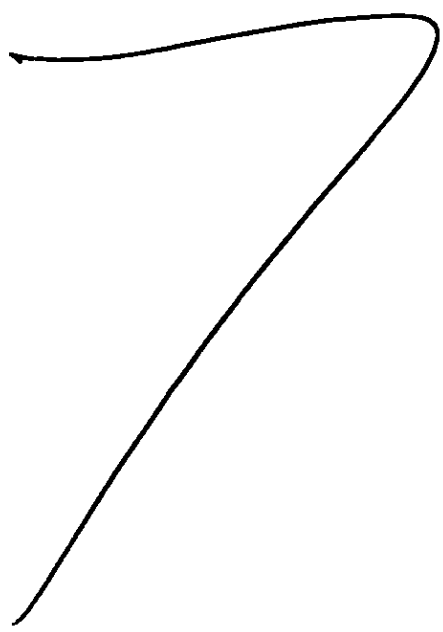
- Sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B,
- Oxidación del 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituído así formado para obtener estra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituído de

la fórmula general 6, según una de las reivindicaciones 17 y 18,

- Transformación del estro-1,3,5(10)-trieno 7α -sustituido de la fórmula general 6 con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C^{17} de la estructura de anillo, para obtener 11 β -halogenesteroide $7\alpha,17\alpha$ -sustituido de la fórmula general 8

26 Uso de los 11 β -halogenosteroides $7\alpha,17\alpha$ -sustituidos de la fórmula general 8,10,12 según una de las reivindicaciones 11 a 20 para preparar medicamentos

27 Preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un 11 β -halogenesteroide $7\alpha,17\alpha$ -sustituido de la fórmula general 8, 10,12 según una de las reivindicaciones 11 a 20 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable



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 07 2003)
0-5	Antragsersuchen 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	52299AWO
I	Bezeichnung der Erfindung	MIKROBIOLOGISCHE VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 7ALPHA-SUBSTITUIERTEN 11ALPHA-HYDROXYSTEROIDEN
II	Anmelder	
II 1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
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	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	ZORN, Ludwig
III-1-5	Anschrift	Osianderweg 45a D-13509 Berlin Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1 7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2 1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	BOHLMANN, Rolf
III-2-5	Anschrift	Kühler Weg 6a D-14055 Berlin Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2 7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GALLUS, Norbert
III-3-5	Anschrift	Götzstr 25 D-12099 Berlin Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	KÜNZER, Hermann
III-4-5	Anschrift	Turiner Str 4 D-13347 Berlin Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	MUHN, Hans-Peter
III-5-5	Anschrift	Markgrafenstr 61 D-13465 Berlin Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME Vorname)	NUBBEMEYER, Reinhard
III-6-5	Anschrift	Am Springebruch 11 D-13469 Berlin Deutschland
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

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 ME 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 RO 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 ME NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-5	Erklärung bzgl. vorgelieferter Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1 V-2 und 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 vorgelieferte Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1.1	Anmeldedatum	24 Juli 2002 (24 07 2002)	
VI-1.2	Nummer	102 33 723 3	
VI-1.3	Staat	DE	
VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-2.1	Anmeldedatum	14 August 2002 (14 08 2002)	
VI-2.2	Nummer	60/402,953	
VI-2.3	Staat	US	
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 Neuheitsbedingung	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	33	-
IX-3	Ansprüche	11	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00 TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	50	

	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Data(en) beigefügt
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. Klose	
X-2.3	Eigenschaft	ppa 	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
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	
------	---	--

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	Formulario PCT/RO/101	PCT-EASY Versión 2 92
0-4-1	Solicitud PCT	(actualizado al 01 07 2003)
0-5	Confeccionado 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	52299AWO
I	Título de la invención	MÉTODO MICROBIOLÓGICO PARA LA PRODUCCIÓN DE 11 α -HIDROXIESTEROIDES SUSTITUIDOS EN 7 α
II	Solicitante	
II 1	Esta persona es	Solo solicitante
II-2	Solicitante para	Todos los estados designados excepto US
II-4	Nombre	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Dirección	Müllerstraße 178 D - 13353 Berlin Alemania
II-6	Nacionalidad (estado)	DE
II 7	Residencia (estado)	DE
II-8	Teléfono Nº	+ 49 30 468 11532
II-9	Telefax Nº	+ 49 30 468 12058
II 10	E-mail	Andreas.Broesamle@Schering.de
III 1	Solicitante y/o inventor	
III 1 1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III 1-2	Solicitante para	Solo US
III 1-4	Nombre (APELLIDO Nombre)	ZORN Ludwig
III 1-5	Dirección	Osianderweg 45a D - 13509 Berlin Alemania
III 1-6	Nacionalidad (estado)	DE
III 1 7	Residencia (estado)	DE
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	Solo US
III 2-4	Nombre (APELLIDO Nombre)	BOHRMANN Rolf
III-2-5	Dirección	Kühler Weg 6a D - 14055 Berlin Alemania
III-2-6	Nacionalidad (estado)	DE
III-2-7	Residencia (estado)	DE
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	Solo US
III-3-4	Nombre (APELLIDO Nombre)	Gallus Norbert
III-3-5	Dirección	Göstastr 25 D - 12099 Berlin Alemania
III-3-6	Nacionalidad (estado)	DE
III-3-7	Residencia (estado)	DE
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	Solo US
III-4-4	Nombre (APELLIDO Nombre)	Künzer, Hermann
III-4-5	Dirección	Turiner Str 4 D - 13347 Berlin Alemania
III-4-6	Nacionalidad (estado)	DE
III-4-7	Residencia (estado)	DE

III-5 III-5-1 III-5-2 III-5-4 III-5-5	Solicitante y/o inventor Esta persona es Solicitante para Nombre (APELLIDO Nombre) Dirección	Solicitante e inventor Solo US Muhn Hans-Peter Markgrafenstr 61 D - 13466 Berlin Alemania
III-5-6 III-5-7	Nacionalidad (estado) Residencia (estado)	DE DE
III-6 III-6-1 III-6-2 III-6-4 III-6-5	Solicitante y/o inventor Esta persona es Solicitante para Nombre (APELLIDO, Nombre) Dirección	Solicitante e inventor Solo US WUBBEMEYER Reinhard Am Springebruch 11 D - 13469 Berlin Alemania
III-6-6 III-6-7	Nacionalidad (estado) Residencia (estado)	DE DE
IV 1 IV 1 1 IV 1-2 IV 1-3 IV 1-4 IV 1-5	Agente o representante común o o dirección postal particular No se menciona ningún agente ni representante común utilizar la siguiente dirección postal Nombre Dirección Teléfono Nº Telefax Nº e-mail	Dirección postal particular SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Corporate Patents Müllerstraße 178 D - 13342 Berlin Alemania + 49 30 468 11532 + 49 30 468 12058 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) designación(ones) correspondientes)	AF GH GM KE LS MW NE SD, SL SZ TH, UG ZM ZW y todo otro estado que sea miembro del Protocolo de Harare y signatario del PCT EA AM, AE BY KG KE, MD RU TJ TN y todo otro estado que sea miembro del Acuerdo Euroasiático de Patentes 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 RO SE SI SK TR y todo otro estado que sea miembro del Acuerdo Europeo de Patentes 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) designación(ones) correspondientes)	AE AG AL AM, AT AU AZ BA BB BG, BR BY BE CA CH & LI CN, CO CR CU CE, DK DM DE 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 ME NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU, SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT, TZ UA UG US UZ VC VN, YU ZA ZW ZW
V-5	Declaración referente a designaciones preventivas Adicionalmente a las designaciones tomadas en los ítem V-2 y V-3 el solicitante según regla 4.9 párrafo b toma también todas las demás designaciones permitidas por el PCT con excepción de los estados indicados en el punto V 8. El solicitante declara que estas designaciones adicionales se encuentran sometidas a una confirmación y que cada designación 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 designaciones preventivas	Ninguno
VI 1	Reivindicación de una solicitud nacional anterior	
VI-1 1	Fecha de presentación	24 de julio de 2002 (24.07.2002)
VI-1-2	Número	102 33 723 3
VI-1-3	Estado	DE
VI-2	Reivindicación de una solicitud nacional anterior	
VI 2 1	Fecha de presentación	14 de agosto de 2002 (14.08.2002)
VI-2-2	Número	60/402 953
VI-2-3	Estado	DE
VII 1	Organismo de Búsqueda Internacional seleccionado	Europäisches Patentamt (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 designación 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	33	-
IX-3	Reivindicaciones	11	-
IX-4	Resumen	1	EEABST00 TXT
IX-5	Ilustración(ones)	0	-
IX-7	TOTAL	50	-
IX-8	Antecedentes adjuntos	Antecedente(s) en papel adjuntos	Dato(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-17	Hoja para el cálculo de tasas	✓	-
IX-19	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 ARTIENGESELLSCHAFT	
X 1-2	Nombre del firmante	Durst	
X-1-3	Carácter	i A (Firmado)	
X-2	Firma del solicitante, del agente o del representante común		
		Firmado	
X-2-1	Nombre	SCHERING ARTIENGESELLSCHAFT	
X-2-2	Nombre del firmante	Dr Klose	
X-2-3	Carácter	ppa	

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) destinadas a completar esta solicitud internacional e ingresados posteriormente pero en término	
10-4	Fecha de ingreso en término de la corrección según el artículo PCT 11(2)	
10-5	Organismo de búsqueda internacional	ISA/EP
10-6	Envío del ejemplar de la búsqueda postergado hasta el pago de la tasa de búsqueda	

A COMPLETAR POR LA OFICINA INTERNACIONAL

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

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

Remitente EL ORGANISMO ENCARGADO
 DEL EXAMEN PRELIMINAR
 INTERNACIONAL

A

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 71 1)

Fecha de envío (día/mes/año)		
22 11 2004		
Referencia del Solicitante o Agente	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
52288AWO		
Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)
PCT/EP 03/08111	24 07-2003	24 07-2002
Solicitante		
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al		

1

Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional en casos dados con los anexos correspondientes

2

Una copia del Informe – eventualmente, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados

3

A petición de un organismo seleccionado la Oficina Internacional traducirá el Informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.

4

RECORDATORIO

Para el ingreso en la fase nacional el solicitante debe proceder dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos) a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del Informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional y que "cada estado adherido () puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir por ejemplo, a excepciones de patentabilidad a requisitos para la revelación de la invención así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D - 80298 München Tel +49 89 23699 0, Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 23699 - 4485	Funcionario Apoderado Evers A Tel +49 89 23699 - 7061
--	---

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

PCT

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

Referencia del Solicitante o Agente 52298AWO	Ver notificación sobre envío del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416) PROCEDER	
Referencia Internacional PCT/EP 03/08111	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 24 07 2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 24 07 2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C12P33/10		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al		

- 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 12 hojas. Incluye esta cantidad
- ☒ 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 ante este organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).

Estos anexos comprenden en total 12 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 ☐ Falencias definidas de la Solicitud Internacional
- VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la solicitud 19 02 2004	Fecha de confección de este Informe 22 11 2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D - 80298 München Tel: +49 89 23699 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4465	Funcionario Apoderado Douschan K Tel: +49 89 23699 - 8702

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

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

118

Absender MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
D-13342 Berlin
ALLEMAGNE

Patente
21 NOV 2004
Frist

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 22.11.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
52299AWQ

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/08111

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
24.07.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
24.07.2002

Anmelder
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al

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

4 ERINNERUNG

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

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

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

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat () für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 apmu d
Fax +49 89 2399 4485

Bevollmächtigter Bediensteter

Evers, A

Tel +49 89 2399-7061



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52299AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08111	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 24.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12P33/10		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al		
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 12 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 12 Blätter		
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten I ☒ Grundlage des Bescheides II ☐ Priorität III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 68.2 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 19.02.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.11.2004	
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 4485	Bevollmächtigter Bediensteter Douschan, K Tel. +49 89 2399-8702 	

INTERNATIONALER V RLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08111

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

1-5, 7-10, 12-33

In der ursprünglich eingereichten Fassung

6, 11

eingegangen am 23.02.2004 mit Schreiben vom 19.02.2004

Ansprüche, Nr

1-27

eingegangen am 22.10.2004 mit Telefax

- 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

- 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

IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

- 1 Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt
☒ zusätzliche Gebühren entrichtet
☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet
☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet

- 2 ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 88.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern

- 3 Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

- ☐ erfüllt ist
☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

siehe Beiblatt

- 4 Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt

- ☒ alle Teile
☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen

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 | 1-27 |
| | Nein | Ansprüche | |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja | Ansprüche | 1-27 |
| | Nein | Ansprüche | |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja | Ansprüche | 1-27 |
| | Nein | Ansprüche | |

- 2 Unterlagen und Erklärungen

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/08111**

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides

Die mit den Schreiben vom 19.02.2004 und vom 22.10.2004 eingereichten Änderungen/Korrekturen sind hinsichtlich Artikel 34(2)b) PCT gewährbar

Priorität

Die vorliegende Patentanmeldung wird durch den Inhalt beider Prioritätsdokumente DE 102 33 723 3 vom 24.07.02 und US 60/402,953 vom 14.08.02 jeweils voll gestützt

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

Diese Behörde hat festgestellt, daß die internationale Anmeldung mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen enthält, die nicht durch eine einzige allgemeine erfindensche Idee verbunden sind (Regel 13.1 PCT), nämlich

I Ansprüche 1, 2, 8-10tw

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel 3,A, mittels eines Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp , *Glomerella* sp , *Gnomonia* sp , *Haplosporella* sp und *Rhizopus* sp gleichzeitig hydroxyliert und oxidiert wird

II Ansprüche 3-5, 8-10tw

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel 3,A, mittels eines ersten Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp , *Gibberella* sp , *Glomerella* sp , *Gnomonia* sp , *Metarhizium* sp , *Nigrospora* sp , *Rhizopus* sp und *Verticillium* sp hydroxyliert wird. Das somit gebildete Zwischenprodukt der Formel C wird in einem 2. Verfahrensschritt unter Verwendung eines zweiten Mikroorganismus, ausgewählt aus den Gruppen *Bacillus* sp , *Mycobacterium* sp , *Nocardia* sp , und *Pseudomonas* sp zu dem Endprodukt 4,B oxidiert

III Ansprüche 6, 7, 8-10tw

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel D, mittels eines Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Beauveria* sp, *Curvulana* sp, *Gibberella* sp, *Glomerella* sp, *Gnomonia* sp, *Haplosporella* sp, *Helicostylum* sp, *Nigrospora* sp und *Syncephalastrum* sp hydroxyllert wird

IV Ansprüche 11-27

Ansprüche 11-20 Verbindungen der Formel 8,10 und 12

Ansprüche 21 und 22 Zwischenprodukt der Formel 6, verwendbar zur Herstellung von Verbindungen der Formel 8

Anspruch 23 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 10, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,B

Anspruch 24 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 12, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,B über Verbindungen der Formel 10

Anspruch 25 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 8, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,B über Verbindungen der Formel 6

Anspruch 26 Pharmazeutische Verwendung der Verbindungen 8, 10 und 12

Anspruch 27 Pharmazeutische Präparate enthaltend Verbindungen 8, 10 und 12

Die Gründe dafür sind wie folgt

Die vorliegende Anmeldung ist nicht einheitlich im Sinne von Regel 13 PCT. Es wurden vier unterschiedliche Erfindungen festgestellt, wobei jede von ihnen durch ein individuelles "spezielles technisches Merkmal" charakterisiert ist und kein technischer Zusammenhang zwischen den vier Erfindungen besteht. Regel 13 PCT besagt dass "sich eine internationale Anmeldung nur auf eine Erfindung oder eine Gruppe von Erfindungen beziehen darf, die so zusammenhängen, dass sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen", wobei ein technischer Zusammenhang zwischen den einzelnen Erfindungen bestehen muss, der sich in gemeinsamen technischen Merkmalen aussert. Der Ausdruck "spezielles technisches Merkmal" meint daher jene technischen Merkmale die den Beitrag definieren, den jede der beanspruchten Erfindungen im Vergleich zum Stand der Technik leistet.

Die Aufgabe, die in den Erfindungen 1 bis 3 gelöst werden sollen, ist die Bereitstellung eines mikrobiologischen Verfahrens von (bekannten) Verbindungen der Formel 4,B. Dieses Problem wurde auf drei unterschiedliche Arten gemäss den Erfindungen 1, 2

und 3 gelöst

Erfindung 1 ist dadurch charakterisiert, dass man mit einem einzigen Mikroorganismus ausgewählt aus speziellen Gruppen, die Hydroxylierung und die Oxidierung vornimmt, sodass man vom Ausgangsmaterial 3,A zum Produkt 4,B kommt

Erfindung 2 ist dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxylierung der Substanz 3,A zu einem Zwischenprodukt C in einem ersten Schritt mit einem ersten ausgewählten Mikroorganismus gemacht wird, die darauf folgende Oxidation des Zwischenproduktes C zum Endprodukt 4,B in einem zweiten Schritt mit einem zweiten, ausgewählten Mikroorganismus

Erfindung 3 beschreibt die Hydroxylierung eines weiteren Zwischenproduktes D mittels ausgewählter Mikroorganismen zum Endprodukt 4,B

Die in den Erfindungen 1, 2 und 3 erwähnten Gruppen von Mikroorganismen sind nicht identisch, überlappen jedoch. Der Fachmann musste daher bezüglich Ausgangsprodukten, Reaktionsverlauf (Hydroxylierung und/oder Oxidation) und Auswahl der Mikroorganismen für die Erfindungen 1, 2 und 3 drei völlig unterschiedliche Verfahren entwickeln

Erfindung 4 betrifft Verbindungen der Formeln 8, 10 und 12, Verwendung solcher Verbindungen in der Pharmazie, ein Zwischenprodukt 6 zur Herstellung einer dieser Verbindungen (Verbindung 8), sowie speziell angepasste Verfahren zur Herstellung der Verbindungen 8, 10 und 12. Das Erfindung 4 zugrunde liegende Problem ist somit die Bereitstellung von Verbindungen, die gegenüber Reduktion mit 5-alpha-Reduktase unempfindlich sind. Die Entwicklung der in Erfindung 4 beanspruchten Verbindungen beinhaltet ein gänzlich anderes Problem/Lösungskonzept, das nicht mit dem Problem der Erfindungen 1, 2 und 3 (Herstellung der Verbindungen 4,B auf mikrobiellem Weg) bzw. dessen Lösung verbunden ist, da die Verbindungen 4,B nicht beansprucht werden und daher nicht neu zu sein scheinen.

Die unterschiedlichen Aufgaben, die den jeweiligen Erfindungen 1,2,3 sowie 4 zugrunde liegen, und/oder die daraus resultierenden unterschiedlichen Lösungen repräsentieren vier unterschiedliche technische Ansätze, die durch unterschiedliche technische Merkmale definiert sind und daher nicht so verbunden sind, dass sie ein einziges erfinderisches Konzept repräsentieren würden. Daher lösen die vorliegenden Erfindungen unterschiedliche Probleme auf technisch unterschiedliche Weise, sodass jede Erfindung ihr eigenes Konzept aufweist und jede durch ein unterschiedliches spezielles technisches Merkmal charakterisiert ist, das für sich einen unabhängigen Beitrag zum Stand der Technik liefert.

Somit liegt weder hinsichtlich der besonderen technischen Merkmale noch hinsichtlich der gelösten Probleme zwischen den genannten Gruppen von Ansprüchen

Einheitlichkeit der Erfindung nach Regeln 13.1 und 13.2 PCT vor

Da die Anmeldern jedoch die zusätzlichen Prüfungsgebühren entrichtet hat, wurden alle 4 Erfindungen geprüft

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit, Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1) Die vorliegende Patentanmeldung.

Erfindung I. Ansprüche 1. 2. 8-10tw..

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel 3,A, mittels eines Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp , *Glomerella* sp , *Gnomonia* sp , *Haplosporella* sp und *Rhizopus* sp gleichzeitig hydroxyliert und oxidiert wird

Erfindung II. Ansprüche 3-5. 8-10tw..

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel 3,A, mittels eines ersten Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp , *Gibberella* sp , *Glomerella* sp , *Gnomonia* sp , *Metarrhizium* sp , *Nigrospora* sp , *Rhizopus* sp und *Verticillium* sp hydroxyliert wird Das somit gebildete Zwischenprodukt der Formel C wird in einem 2. Verfahrensschritt unter Verwendung eines zweiten Mikroorganismus, ausgewählt aus den Gruppen *Bacillus* sp , *Mycobacterium* sp , *Nocardia* sp , und *Pseudomonas* sp zu dem Endprodukt 4,B oxidiert

Erfindung III. Ansprüche 6. 7. 8-10tw..

Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel 4,B, wobei, ausgehend von Verbindungen der Formel D, mittels eines Mikroorganismus ausgewählt aus den Gruppen *Beauveria* sp , *Curvularia* sp , *Gibberella* sp , *Glomerella* sp , *Gnomonia* sp , *Haplosporella* sp , *Helicostylum* sp , *Nigrospora* sp und *Syncephalastrum* sp hydroxyliert wird

Erfindung IV. Ansprüche 11-27.

Verbindungen, die gegenüber der Reduktion mit 5-alpha-Reduktase unempfindlich sind und auf die 11-Hydroxylase eine inhibierende Wirkung ausüben, sowie

Zwischenprodukte dafür und die pharmazeutische Verwendung

Ansprüche 11-20 Verbindungen der Formel 8,10 und 12

Ansprüche 21 und 22 Zwischenprodukt der Formel 6, verwendbar zur Herstellung von Verbindungen der Formel 8

Anspruch 23 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 10, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,B

Anspruch 24 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 12, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,B über Verbindungen der Formel 10

Anspruch 25 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel 8, ausgehend von Verbindungen der Formel 4,B über Verbindungen der Formel 6

Anspruch 26 Pharmazeutische Verwendung der Verbindungen 8, 10 und 12

Anspruch 27 Pharmazeutische Präparate enthaltend Verbindungen 8, 10 und 12

- 2) Die im Internationalen Recherchenbericht angeführten Dokumente werden durch folgende Abkürzungen wiedergegeben

D1 WO 97/21830 A (AKZO NOBEL NV ,WIERSMA MARTEN (NL), MEIJDEN PIETER V D (NL)) 19 Juni 1997 (1997-06-19)

D2 TAN L ET AL "INTERACTIONS OF STEROIDS AND FUNGI 11 ALPHA-HYDROXYLATION AND DEGRADATION OF PROGESTERONE-4-C BY A CELL-FREE PREPARATION FROM ASPERGILLUS OCHRACEUS" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY, PERGAMON PRESS PLC, GB, Bd 1, Nr 3, 1 September 1970 (1970-09-01), Seiten 221-227, XP000671122 ISSN 0022-4731

D3 SHIBAHARA M ET AL "MICROBIAL HYDROXYLATIONS V 11ALPHA-HYDROXYLATION OF PROGESTERONE BY CELL-FREE PREPARATIONS OF ASPERGILLUS OCHRACEUS" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, AMSTERDAM, NL, Bd 202, 1970, Seiten 172-179, XP009023368 ISSN 0006-3002

D4 WO 02/059139 A (NUBBEMEYER REINHARD , BOHLMANN ROLF (DE), SCHERING AG (DE), ZOPF DIETE) 1 August 2002 (2002-08-01)

D5 WO 99/13812 A (POPULATION COUNCIL INC) 25 März 1999 (1999-03-25)

D6 WO 2004/011008 A (SCHERING AG) 5 Februar 2004 (2004-02-05)

D4 ist ein P-Dokument, das zwischen 1 Prioritätstag und 2 Prioritätstag veröffentlicht wurde. Da der Inhalt des früheren Prioritätsdokumentes die vorliegende Patentanmeldung voll stützt, ist D4 nicht relevant und wird daher bei der Sachprüfung in der internationalen Phase nicht in Betracht gezogen. D6 ist als T-Dokument klassifiziert, d.h. es wurde nach dem Anmeldetag der vorliegenden Patentanmeldung veröffentlicht. Aus diesem Grund wird D6 in der Phase der vorläufigen internationalen Prüfung nicht verwendet.

3) **Kurze Diskussion des Inhaltes der Dokumente des Standes der Technik.**

D1 und D2 beschreiben jeweils eine Methode zur in vitro Transformation eines Steroids in das entsprechende 11-alpha-OH-Derivat, wobei u.a. Mikroorganismen der Gattung *Aspergillus* und *Rhizopus* verwendet werden. Der Strukturunterschied zu den in der vorliegenden Patentanmeldung offenbarten Verbindungen besteht darin, daß sich an Position 7 kein Substituent befindet. Es wird nur eine 11-alpha-Hydroxylierung, und keine gleichzeitige oder nachfolgende Oxidation an Position 17 durchgeführt.

D3 beschreibt ebenfalls eine 11-alpha-Hydroxylierung mittels *Aspergillus*, ausgehend von Progesteron und 19-Nortestosteron, und beschreibt somit den 1. Schritt von Erfindung II. Es bestehen strukturelle Unterschiede zu den in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Verbindungen.

D5 beschreibt, daß 7-alpha-modifizierte Androgene gegenüber 5-alpha-Reduktase unempfindlich sind (siehe Seite 6 Zeilen 19-23 und S. 3 unten der vorliegenden Beschreibung), sowie deren pharmazeutische Verwendung bei der Hormonbehandlung des Mannes.

D5 beschreibt jedoch keine 11-beta-Halogen Substituenten.

4) **Neuheit und erfinderische Tätigkeit für die Erfindungen I-IV - Art. 33(1)-(3) PCT.**

Erfindung I - Ansprüche 1, 2 und 8-10tw..

Eine gleichzeitige 11-alpha-Hydroxylierung und Oxidation an Position 17 eines Steroids mit den in Erfindung I verwendeten Mikroorganismen wird im Stand der Technik weder beschrieben noch durch diesen nahegelegt. Neuheit und das

Vorliegen von erfinderischer Tätigkeit kann daher für Ansprüche 1,2 und 8-10tw anerkannt werden

Erfindung II - Ansprüche 3, 4, 5 und 8-10tw..

Diese Erfindung betrifft dieselbe Reaktion wie in Erfindung I, jedoch in zwei Schritten und unter Verwendung von 2 Mikroorganismen. Obwohl der 1. Schritt und die Verwendung der Mikroorganismen *Aspergillus* und *Rhizopus* bekannt ist (siehe D1-D3), so findet sich im Stand der Technik doch kein Hinweis auf den zweiten Reaktionsschritt und die dabei verwendeten Mikroorganismen. Neuheit und erfindersche Tätigkeit können somit anerkannt werden.

Erfindung III - Ansprüche 6, 7 und 8-10tw..

Erfindung III betrifft die Hydroxylierung an Position 11beta eines Steroidgerüsts. Eine solche Reaktion an strukturell sehr ähnlichen Steroiden, jedoch mit unterschiedlichen Mikroorganismen, ist zwar aus D1-D3 bekannt, doch werden die erfindungsgemäss verwendeten Mikroorganismen im Stand der Technik weder beschrieben noch durch diesen nahegelegt. Der Gegenstand der Ansprüche 6, 7 und 8-10 tw ist somit neu und erfindersch.

Erfindung IV - Ansprüche 11-27.

Die in diesen Ansprüchen erwähnten 11beta-Halogen Steroide sind im Stand der Technik nicht beschrieben und scheinen somit neu zu sein. Daher kann Neuheit für Ansprüche 11-27 anerkannt werden.

Die der Erfindung IV zugrundeliegende Aufgabe kann gemäß Seite 3 unten bis S 4 oben bzw. Seite 21 Zeilen 11-20 der vorliegenden Beschreibung dahingehend definiert werden, daß Verbindungen, die gegenüber der Reduktion mit 5-alpha-Reduktase unempfindlich sind und auf die 11-Hydroxylase eine inhibierende Wirkung ausüben, sowie Zwischenprodukte dafür bereitgestellt werden sollen, sowie die pharmazeutische Verwendung dieser Verbindungen.

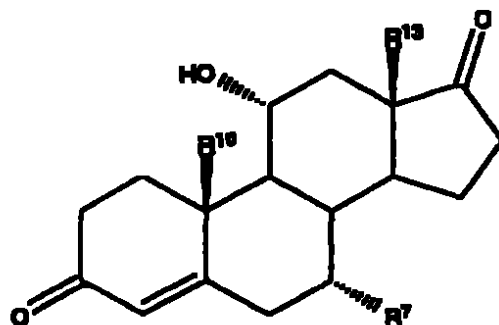
Aus D5 ist bereits bekannt, daß 7alpha-modifizierte Androgene gegenüber 5-alpha-Reduktase resistent sind, jedoch findet sich in D5 kein Hinweis auf eine Inhibierung der 11-Hydroxylase. Der Unterschied zwischen D5 und den anmeldungsgemässen Verbindungen besteht in der Substitution an Position 11beta mit Halogen, die somit überraschend zur Hemmung der 11-Hydroxylase führt. Somit wurde die erfindungsgemässe Aufgabe gelöst und eine erfindersche Tätigkeit kann anerkannt werden.

5) Gewerbliche Anwendbarkeit - Art. 33(1) und (4) PCT.

Der Gegenstand aller 4 Erfindungen, d h von Ansprüchen 1-27, ist gewerblich
anwendbar

Patentansprüche:

- 1 Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 11 α -
5 Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B

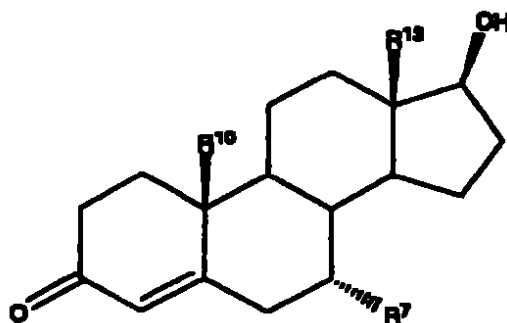


4,B

worin

- 10 R^7 die Gruppierung P-Q ist, wobei
P ein C₁- bis C₄-Alkyl und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl-
oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über
P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,
 R^{10} α - oder β -ständig sein kann und für H, CH₃ oder CF₃ steht, und
15 R^{13} Methyl oder Ethyl ist,

bei dem ein 7 α -substituiertes Steroid mit der allgemeinen Formel 3,A.



3,A

Empf.zeit: 22/10/2004 14:34

Empf.nr. 182 P.014

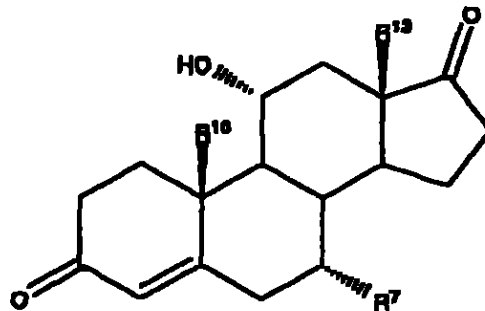
GEÄNDERTES BLATT

worin R^7 , R^{10} und R^{13} dieselben Bedeutungen haben wie zuvor angegeben,

5 unter Verwendung eines Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp* und *Rhizopus sp*, hydroxyliert und oxidiert wird

2 Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroorganismus ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus niger*, *Beauveria bassiana*,
10 *Glomerella cingulata*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica* und *Rhizopus stolonifer*

3 Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 11 α -
15 Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B

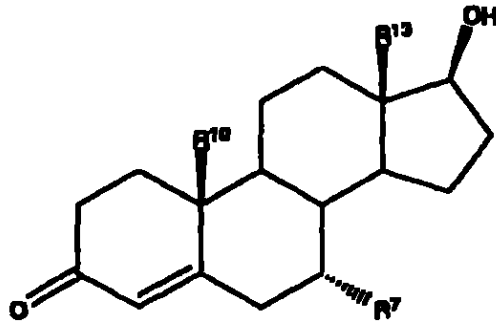


4,B

worin

20 R^7 die Gruppierung P-Q ist, wobei
P ein C₁- bis C₄-Alkyl und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl-
oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über
P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,
 R^{10} α - oder β -ständig sein kann und für H, CH₃ oder CF₃ steht, und
25 R^{13} Methyl oder Ethyl ist,

bei dem ein 7 α -substituiertes Steroid mit der allgemeinen Formel 3,A



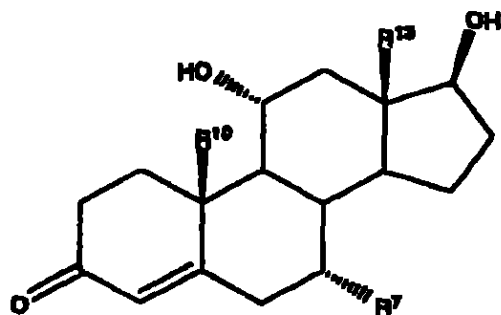
3,A

worin R⁷, R¹⁰ und R¹³ dieselben Bedeutungen haben wie zuvor angegeben,

5

in einem ersten mikrobiologischen Verfahrensschritt unter Verwendung eines ersten Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus* sp, *Beauveria* sp, *Gibberella* sp, *Glomerella* sp, *Gnomonia* sp, *Metarrhizium* sp, *Nigrospora* sp, *Rhizopus* sp. und *Verticillium* sp, in 11 α -Stellung hydroxy-

10 liert wird unter Bildung eines 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroids mit der allgemeinen Formel C



C

worin R⁷, R¹⁰ und R¹³ dieselben Bedeutungen haben wie zuvor angegeben, und

15

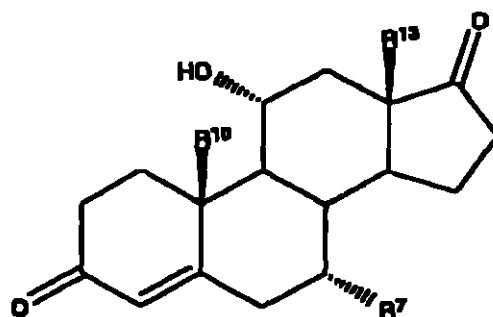
das entstandene 7 α -substituierte 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel C dann in einem zweiten mikrobiologischen Verfahrensschritt unter Verwendung eines zweiten Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfas-

send *Bacillus sp*, *Mycobacterium sp*, *Nocardia sp* und *Pseudomonas sp*, unter Bildung des 7 α -substituierten Steroids mit der allgemeinen Formel 4,B oxidiert wird

- 5 4 Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der erste Mikroorganismus ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend *Aspergillus malignus*,
Aspergillus melaleucis, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Beauveria bassiana*, *Gibberella fujikuroi*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Metarrhizium anisopliae*, *Nigrospora sphaerica*,
 10 *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus stolonifer* und *Verticillium dahliae*

- 5 Verfahren nach einem der Ansprüche 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Mikroorganismus ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend *Bacillus lactimorbus*, *Bacillus sphaericus*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium smegmatis*, *Nocardia coralina*, *Nocardia globetula*, *Nocardia minima*, *Nocardia restrictus*, *Nocardia rubropertincta*, *Nocardia salmonicolor* und *Pseudomonas testosteronei*
- 15

- 6 Mikrobiologisches Verfahren zur Herstellung von 7 α -substituierten 11 α -
 20 Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B



4,B

worin

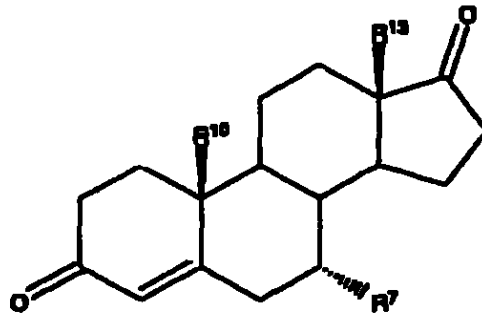
25 R^7 die Gruppierung P-Q ist, wobei

P ein C₁- bis C₄-Alkylen und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl- oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,

R¹⁰ für H, CH₃ oder CF₃ steht, und

5 R¹³ Methyl oder Ethyl ist,

bei dem 7 α -substituierte Steroide mit der allgemeinen Formel D



D

10 worin R⁷, R¹⁰ und R¹³ dieselben Bedeutungen haben wie zuvor angegeben,

unter Verwendung eines Mikroorganismus, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend *Beauveria* sp, *Curvularia* sp, *Gibberella* sp., *Glomerella* sp, *Gnomonia* sp, *Haplosporella* sp, *Helicostylum* sp, *Nigrospora* sp und *Synccephalastrum*

15 sp, hydroxyliert werden

7 Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroorganismus ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*,

20 *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helicostylum phiformae*, *Nigrospora sphaerica* und *Synccephalastrum racemosum*.

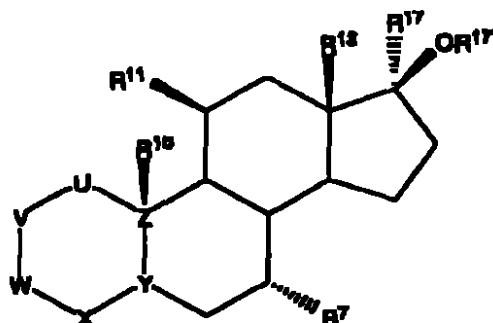
8 Mikrobiologisches Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß R⁷ für CH₃ steht.

25

9 Mikrobiologisches Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R^{10} für H steht.

10 Mikrobiologisches Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R^{13} für CH_3 steht.

11 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensterole mit der allgemeinen Formel 8,10,12



8,10,12

10

worin

U-V-W-X-Y-Z für eine der Ringstrukturen $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$,

$C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$ oder $C^1-C^2-C^3-C^4-C^8-C^{10}$ steht, wobei in diesem Fall eine Oxogruppe ($=O$) an W ($=C^5$) gebunden ist, oder für die Ringstruktur

15

$C^1=C^2-C^3-C^4-C^5=C^8$, wobei in diesem Falle der Rest OR^3 an W ($=C^5$) gebunden ist,

R^3 für H, C_1 - bis C_4 -Alkyl, C_1 - bis C_4 -Alkanoyl oder einen cyclischen C_3 - bis C_7 -Ether mit dem O-Atom des OR^3 -Restes steht,

R^7 die Gruppierung P-Q ist, wobei

20

P ein C_1 - bis C_4 -Alkyl und Q einen Wasserstoff, C_1 - bis C_4 -Alkyl- oder C_1 - bis C_4 -Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,

R^{10} α - oder β -ständig sein kann und für H, CH_3 oder CF_3 steht und nur dann vorhanden ist, wenn X-Y-Z nicht $C^4-C^5=C^{10}$ ist,

25

R^{11} ein Halogen ist,

R^{13} Methyl oder Ethyl ist.

R^{17} für H, C_1 - bis C_{18} -Alkyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkyl, C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, C_1 - bis C_{18} -Alkynyl, C_1 - bis C_{18} -Alkylaryl, C_1 - bis C_{18} -Alkylennitril oder für die Gruppierung P-Q steht, wobei die Gruppierung P-Q die vorgenannte Bedeutung hat,

- 5 R^{17} für H, C_1 - bis C_{18} -Alkyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkyl, C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, alicyclisches C_1 - bis C_{18} -Alkenyl, C_1 - bis C_{18} -Alkynyl oder C_1 - bis C_{18} -Alkylaryl steht, wobei R^{17} auch über eine Ketogruppe an die 17β -Oxygruppe gebunden sein kann, und wobei R^{17} auch zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen $NR^{18}R^{19}$ oder einer oder mehreren Gruppen SO_xR^{20} substituiert sein kann, wobei $x = 0, 1$ oder 2 und R^{18} , R^{19} und R^{20} jeweils unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie R^{17} haben können
- 10

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze, Ester und Amide

15

12. $7\alpha, 17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroido nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$ oder $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$ oder $C^1-C^2-C^3=C^4-C^5=C^{10}$ steht

- 20 13 $7\alpha, 17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroido nach einem der Ansprüche 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 für H steht.

14 $7\alpha, 17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroido nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß R^7 für CH_3 steht.

25

15 $7\alpha, 17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroido nach einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß R^{11} für Fluor steht.

- 30 18 $7\alpha, 17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroido nach einem der Ansprüche 11 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß R^{13} für CH_3 steht.

17 $7\alpha, 17\alpha$ -substituierte 11β -Halogensteroido nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß R^{17} für H, CH_3 , C_1 - bis C_{18} -Alkynyl, CH_2CN oder CF_3 steht

18 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensterolide nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁷ Ethinyl ist

5 19 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensterolide nach einem der Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁷ für H steht.

20 7 α ,17 α -substituierte 11 β -Halogensterolide nach einem der Ansprüche 11 bis 19, nämlich

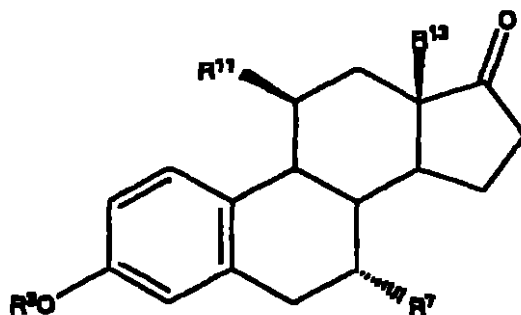
10

17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on

17 α -Ethinyl-11 β -fluor-17 β -hydroxy-7 α -methylestr-5(10)-en-3-on

17 α -Ethinyl-11 β -fluor-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

15 21 7 α -substituierte 11 β -Halogenestra-1,3,5(10)-triene mit der allgemeinen Formel 6



6

wobei

20 R³ für H, C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkanoyl oder einen cyclischen C₃- bis C₇-Ether mit dem O-Atom des OR³-Rests steht,

R⁷ die Gruppierung P-Q ist, wobei

P ein C₁- bis C₄-Alkyl und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl- oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl darstellt und die Gruppierung P-Q über

25 P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,

R¹¹ ein Halogen ist,

R¹³ Methyl oder Ethyl ist.

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze, Ester und Amide

- 5 22 7 α -substituierte 11 β -Halogenestra-1,3,5(10)-triene nach Anspruch 21, nämlich**

11 β -Fluor-3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-on

- 10 23 Verfahren zur Herstellung von 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 10 nach einem der Ansprüche 11 bis 20, in denen U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur C¹-C²-C³-C⁴=C⁵-C¹⁰ steht, mit folgenden Verfahrensschritten**

- 15 - Nukleophile Substitution in einem 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4, B in 11-Stellung mit einem Halodehydroxylierungsreagens,**
- 20 - Umsetzen des dabei entstandenen 7 α -substituierten 11 β -Halogensteroids mit einem Alkylierungsmittel selektiv am C¹⁷-Atom des Ringgerüsts zu dem 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 10**

- 24 Verfahren zur Herstellung von 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 12 nach einem der Ansprüche 11 bis 20, in denen**
- 25 U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ steht, mit folgenden Verfahrensschritten**

- 30 - Nukleophile Substitution in einem 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4, B in 11-Stellung mit einem Halodehydroxylierungsreagens,**
- Umsetzen des dabei entstandenen 7 α -substituierten 11 β -Halogensteroids mit einem Alkylierungsmittel selektiv am C¹⁷-Atom des Ringgerüsts**

Empf.zeit. 22/10/2004 14:35

Empf.nr .182 P 022

GEÄNDERTES BLATT

zu dem 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 10,

- Isomerisieren des 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroids mit der allgemeinen Formel 10 zu dem entsprechenden Isomer mit der allgemeinen Formel 12, bei dem

U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ steht

25 Verfahren zur Herstellung von 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroiden mit der allgemeinen Formel 8 nach einem der Ansprüche 11 bis 20, in denen

10 U-V-W-X-Y-Z für die Ringstruktur C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C⁶ steht, mit folgenden Verfahrensschritten

- Nukleophile Substitution in einem 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroid mit der allgemeinen Formel 4, B in 11-Stellung mit einem Halodehydroxylierungsreagens,
- 15 - Oxidieren des dabei entstandenen 7 α -substituierten 11 β -Halogensteroids zum 7 α -substituierten Estra-1,3,5(10)-trien mit der allgemeinen Formel 6 nach einem der Ansprüche 17 und 18,
- Umsetzen des 7 α -substituierten Estra-1,3,5(10)-trien mit der allgemeinen Formel 6 mit einem Alkylierungsmittel selektiv am C¹⁷-Atom des
- 20 Ringgerüsts zu dem 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8

26 Verwendung der 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8,10,12 nach einem der Ansprüche 11 bis 20 zur Herstellung

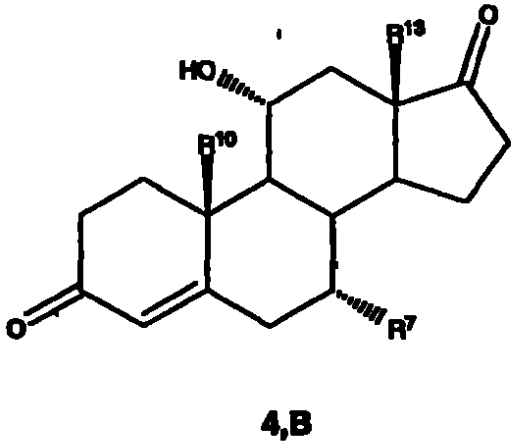
25 von Arzneimitteln

27 Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens ein 7 α ,17 α -substituiertes 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8,10,12 nach einem der Ansprüche 11 bis 20 sowie mindestens einen pharmazeutisch verträglichen

30 Träger

Erfindungsbeschreibung

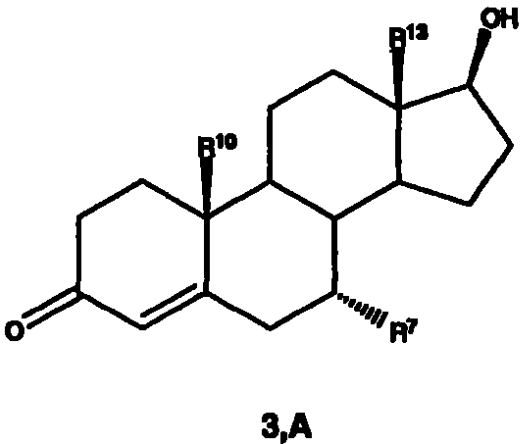
Die neuartigen mikrobiologischen Verfahren dienen zur Herstellung der 7 α -substituierten 11 α -Hydroxysteroiden mit der allgemeinen Formel 4,B



worin

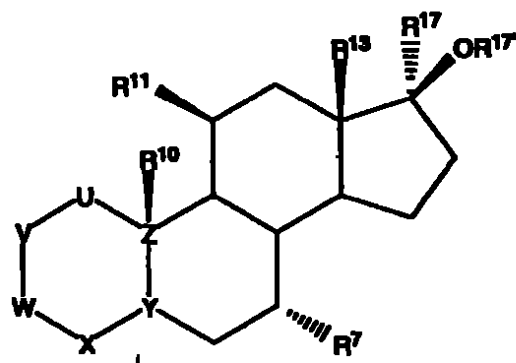
- R⁷ die Gruppierung P-Q ist, wobei
 - P ein C₁- bis C₄-Alkylen und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl- oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl (Alkyl teilweise oder vollständig fluoriert) darstellen und die Gruppierung P-Q über P an das Steroidgerüst gebunden ist,
 - R¹⁰ für H, CH₃ oder CF₃ steht, und
 - R¹³ Methyl oder Ethyl ist.

In einer ersten Verfahrensvariante zur Herstellung dieser Substanzen wird ein geeignetes 7 α -substituiertes Steroid mit der allgemeinen Formel 3,A.



kömmlicher Weise aufgereinigt, um das gewünschte 7 α -substituierte 11 α -Hydroxysteroid zu isolieren

5 Aus den so erhaltenen Verbindungen mit der allgemeinen Formel 4,B können weitere erfindungsgemäße Verbindungen mit ebenfalls erfindungsgemäßen Herstellverfahren synthetisiert werden. Insbesondere stellen die 7 α ,17 α -substituierten 11 β -Halogensteroid mit der allgemeinen Formel 8,10,12



8,10,12

10 worin

U-V-W-X-Y-Z für eine der Ringstrukturen C¹-C²-C³-C⁴=C⁵-C¹⁰, C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ oder C¹-C²-C³-C⁴-C⁵-C¹⁰ steht, wobei in diesem Fall eine Oxogruppe (=O) an W (=C³) gebunden ist, oder für die Ringstruktur C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C¹⁰, wobei in diesem Falle der Rest OR³ an W (=C³) gebunden ist,

15 R³ für H, C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkanoyl oder einen cyclischen C₃- bis C₇-Ether mit dem O-Atom des OR³-Rests steht,

R⁷ die Gruppierung P-Q ist, wobei

20 P ein C₁- bis C₄-Alkyl und Q einen Wasserstoff, C₁- bis C₄-Alkyl- oder C₁- bis C₄-Fluoralkyl (Alkyl teilweise oder vollständig fluoriert) darstellt und die Gruppierung P-Q über P an das Steroidgrundgerüst gebunden ist,

25 R¹⁰ α - oder β -ständig sein kann und für H, CH₃ oder CF₃ steht und nur dann vorhanden ist, wenn X-Y-Z nicht C⁴-C⁵=C¹⁰ ist,

R¹¹ ein Halogen ist,

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitante EL ORGANISMO ENCARGADO
DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

A SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin Alemania

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 71.1)

Fecha de envío (día/mes/año) 22 11 2004		
Referencia del Solicitante o Agente 52299AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Referencia Internacional PCT/EP 03/08111	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 24 07-2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 24 07 2002
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al		

1	Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional en caso de que con los anexos correspondientes
2	Una copia del Informe – eventualmente con los anexos correspondientes – se envía a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados
3	A petición de un organismo seleccionado la Oficina Internacional traducirá el Informe (pero no sus anexos) al Inglés y lo enviará a tal organismo
4	RECORDATORIO Para el ingreso en la fase nacional el solicitante debe proceder dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos) a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301) Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud Internacional esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del Informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado. Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes. El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el artículo 33 (2) a (4) solo tienen significado para el Examen Preliminar Internacional y que "cada estado adherido () puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir por ejemplo, a excepciones de patentabilidad o requisitos para la revelación de la invención así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D - 80299 München Tel +49 89 2399 0 Tx 523658 eprmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Funcionario Apoderado Evers A Tel +49 89 2399 - 7081
--	--

Formulario PCT/IB/EA/416 (enero 2004)

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

PCT

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

Referencia del Solicitante o Agente 52298AWO	Ver notificación sobre envío del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416) PROCEDER	
Referencia Internacional PCT/EP 03/08111	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 24 07.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 24 07.2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP C12P33/10		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al		

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 12 hojas. Incluye 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 ante este organismo (ver regla 70.15 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT). Estos anexos comprenden en total 12 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 68.2 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 ☐ Falencias definidas de la Solicitud Internacional VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la solicitud 19 02.2004	Fecha de confección de este Informe 22 11.2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D - 80288 München Tel +49 89 2399-0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399-4485	Funcionario Apoderado Douechan K Tel +49 89 2399-8702

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

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional PCT/EP 03/08111

I Fundamentos del Informe

- 1 Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas, en el marco de este informe, como "presentadas originalmente" y no se adjuntan puesto que no contienen modificaciones (reglas 70 16 y 70 17))

Descripción, páginas

1 - 5 7 - 10 12 - 33 en el texto presentado originalmente
6 11 Ingresadas el 23 02 2004 con carta del 18 02 2004

Reivindicaciones, N°

1 - 27 Ingresadas el 22 10 2004 por telefax

- 2 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 el mismo en tanto no se indique otra cosa bajo este punto

Los componentes estaban disponibles para el organismo en el idioma o fueron presentados en este idioma aquí se trata de

☐ 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)

- 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

☐ 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

☐ Reivindicaciones N°

☐ Ilustraciones páginas

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional PCT/EP 03/08111

- 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, las mismas deben estar indicadas en el punto 1 y adjuntas a este Informe)

- 6 Otras observaciones adicionales

IV Escasa uniformidad de la invención

- 1 Ante la intimación de limitar las reivindicaciones o pagar las tasas adicionales el solicitante

- ☐ limitó las reivindicaciones
- ☒ pagó las tasas adicionales
- ☐ pagó las tasas adicionales con objeción
- ☐ no limitó las reivindicaciones ni pagó las tasas adicionales

- 2 ☐ El organismo comprobó que no se cumple el requerimiento de uniformidad de la invención y resolvió de acuerdo con la regla 68 1 no intimar al solicitante a la limitación de las reivindicaciones o al pago de las tasas adicionales

- 3 El organismo interpreta que de acuerdo las reglas 13 1, 13.2 y 13 3 el requerimiento de uniformidad de la invención

- ☐ se cumplió
- ☒ no se cumplió por los siguientes motivos
- ver hoja adjunta

- 4 En consecuencia para la confección de este Informe se llevó a cabo un Examen Preliminar Internacional para las siguientes partes de la solicitud Internacional

- ☒ todas las partes
- ☐ la parte que se refiere a las reivindicaciones N°

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)	Si reivindicaciones	1 - 27
	No reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Si reivindicaciones	1 - 27
	No reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si reivindicaciones	1 - 27
	No reivindicaciones	

- 2 Documentación y aclaraciones

Ver hoja adjunta

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA ADJUNTA

Referencia Internacional PCT/EP 03/08111

Con respecto al punto I

Fundamento de la determinación

Las modificaciones/correcciones presentadas con las cartas del 19 02 2004 y del 22 10 2004 son otorgables desde el punto de vista del artículo PCT 34(2)b)

Prioridad

La presente solicitud de patente está ampliamente apoyada por el contenido de los dos documentos de prioridad DE 102 33 723 3 del 24 02 02 y US 60/402 953 del 14 08 02

Con respecto al punto IV

Escasa uniformidad de la invención

Este organismo ha comprobado que la solicitud internacional contiene varias invenciones o grupos de invenciones que no están vinculadas mediante una única idea inventiva común (regla PCT 13 1) a saber

I Reivindicaciones 1, 2 8 – 10 parcialmente

Procedimiento microbiológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4 B en el que, a partir de compuestos de la fórmula 3,A se hidroxila y oxida simultáneamente por medio de un microorganismo seleccionado entre los grupos *Aspergillus* sp , *Beauveria* sp *Glomerella* sp *Gnomonia* sp *Haplosporella* sp y *Rhizopus* sp

II Reivindicaciones 3 – 5 8 – 10 parcialmente

Procedimiento microbiológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4 B en el que a partir de compuestos de la fórmula 3,A se hidroxila por medio de un primer organismo seleccionado entre los grupos *Aspergillus* sp *Beauveria* sp *Gibberella* sp *Glomerella* sp *Gnomonia* sp *Metarrhizium* sp , *Nigrospora* sp *Rhizopus* sp y *Verticillium* sp El producto intermedio de la fórmula C obtenido de esta manera es oxidado para obtener el producto 4 B, en un segundo paso, mediante el empleo de un segundo microorganismo seleccionado entre los grupos *Bacillus* sp *Mycobacterium* sp *Nocardia* sp y *Pseudomonas* sp

III Reivindicaciones 6 7 8 – 10 parcialmente

Procedimiento microbiológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4 B en el que a partir de compuestos de la fórmula D se hidroxila por medio de un microorganismo seleccionado entre los grupos *Beauveria* sp *Curvularia* sp *Gibberella* sp *Glomerella* sp *Gnomonia* sp *Haplosporella* sp *Nigrospora* sp y *Syncephalastrum* sp

IV Reivindicaciones 11 27

Reivindicaciones 11 – 20 compuestos de las fórmulas 8 10 y 12

Reivindicaciones 21 y 22 Intermedarios de la fórmula 6 utilizables en la elaboración de compuestos de la fórmula 8

Reivindicación 23 procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula 10 a partir de compuestos de la fórmula 4 B

Reivindicación 24 procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula 10 a partir de compuestos de la fórmula 4 B a través de compuestos de la fórmula 10

Reivindicación 25 procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula 8 a partir de compuestos de la fórmula 4 B a través de compuestos de la fórmula 6

Reivindicación 26 empleo farmacéutico de los compuestos 8 10 12

Reivindicación 27 preparados farmacéuticos que contienen los compuestos 8 10 12

Los fundamentos para ello son los siguientes

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA ADJUNTA

Referencia Internacional PCT/EP 03/08111

La presente solicitud no es uniforme en el sentido de la regla PCT 13. Se comprobaron cuatro invenciones distintas, donde cada una de las cuales está caracterizada por un "atributo técnico especial" individual sin existir ninguna vinculación técnica entre las cuatro invenciones. La regla PCT 13 establece que "una solicitud internacional solo se puede referir a una invención o a un grupo de invenciones que las mismas estén relacionadas de manera de dar cuerpo a una única idea inventiva" para lo cual debe existir una vinculación técnica entre las invenciones individuales que se manifiesta en atributos técnicos comunes. La expresión "atributo técnico especial" significa por ello aquellos atributos técnicos que definen el aporte que cada una de las invenciones reivindicadas brinda al estado de la técnica.

El objetivo que debe ser resuelto en las reivindicaciones 1 a 3 es poner a disposición un procedimiento microbiológico de compuestos (conocidos) de la fórmula 4,B. De acuerdo a las reivindicaciones 1, 2 y 3, este problema fue resuelto de tres maneras diferentes.

La invención 1 se caracteriza porque la hidroxilación y la oxidación se lleva a cabo con un único microorganismo seleccionado de grupos especiales, de manera de llegar al producto 4 B a partir del material de partida 3,A.

La invención 2 se caracteriza porque la hidroxilación de la sustancia 3,A para obtener una sustancia C se lleva a cabo en un primer paso con un primer microorganismo seleccionado y la subsecuente oxidación del producto intermedio C para obtener un producto 4,B en un segundo paso, con un segundo microorganismo seleccionado.

La invención 3 describe la hidroxilación de otro producto intermedio C para obtener el producto 4 B por medio de microorganismos seleccionados.

Los grupos de microorganismos mencionados en las invenciones 1, 2 y 3 no son idénticos pero sí se superponen. Por ello el especialista debe desarrollar para las invenciones 1, 2 y 3 tres procedimientos completamente diferentes en lo que se refiere a los productos de partida al curso de la reacción (hidroxilación y/u oxidación) y a la selección de los microorganismos.

La invención 4 se refiere a compuestos de las fórmulas 8, 10 y 12, al empleo de tales compuestos en la farmacéutica a un producto intermedio 6 destinado a la elaboración de uno de estos compuestos (compuesto 8) así como a un procedimiento adaptado especialmente para la elaboración de los compuestos 8, 10 y 12. El problema fundamental de la invención 4 es entonces poner a disposición compuestos insensibles a la reducción con 5-alfa-reductasa. El desarrollo de los compuestos reivindicados en la invención 4 implica un concepto problema/solución completamente distinto no vinculado con el problema de las invenciones 1, 2 y 3 (preparación de los compuestos 4 B por vía microbiana) o de su solución dado que los compuestos 4 B no son reivindicados y por ello no parecen ser novedosos.

Los diferentes objetivos en que se basan cada una de las invenciones 1, 2, 3 y 4, y/o los diferentes problemas resultantes de ellos representan cuatro principios técnicos distintos definidos por cuatro atributos técnicos distintos y por ello no están vinculados de manera de representar un único concepto inventivo. En consecuencia las presentes invenciones solucionan distintos problemas de manera técnica diferente, de manera que cada invención presenta su propio concepto y está caracterizada por un atributo técnico especial diferenciado que, en sí, brinda un aporte independiente al estado de la técnica.

Así tanto desde el punto de vista de los atributos técnicos particulares como de los problemas resueltos y según las reglas PCT 13.1 y 13.2 la invención no exhibe uniformidad entre los mencionados grupos de reivindicaciones.

Dado que no obstante la solicitante ha pagado las tasas de examen adicionales se examinaron las cuatro invenciones.

Con respecto al punto V

Determinación fundada según la regla 68.2(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.

1) La presente solicitud de patente

Invención I. Reivindicaciones 1, 2, 8 – 10 parcialmente

Procedimiento microbiológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4 B en el que a partir de compuestos de la fórmula 3 A se hidroxila y oxida simultáneamente por

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA ADJUNTA

Referencia Internacional PCT/EP 03/08111

medio de un microorganismo seleccionado entre los grupos *Aspergillus* sp *Beauveria* sp *Glomerella* sp *Gnomonia* sp *Haplosporella* sp y *Rhizopus* sp

Invencción II. Relvindicaciones 3 – 5, 8 – 10 parclalmente.

Procedimiento microbiológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4 B en el que a partir de compuestos de la fórmula 3 A se hidroxila por medio de un primer organismo seleccionado entre los grupos *Aspergillus* sp *Beauveria* sp, *Gibberella* sp *Glomerella* sp *Gnomonia* sp, *Metarrhizium* sp *Nigrospora* sp, *Rhizopus* sp y *Verticillium* sp. El producto intermedio de la fórmula C obtenido de esta manera es oxidado para obtener el producto 4 B en un segundo paso, mediante el empleo de un segundo microorganismo seleccionado entre los grupos *Bacillus* sp *Mycobacterium* sp *Nocardia* sp y *Pseudomonas* sp

Invencción III. Relvindicaciones 6, 7, 8 – 10 parclalmente

Procedimiento microbiológico para la preparación de compuestos de la fórmula 4 B en el que a partir de compuestos de la fórmula D, se hidroxila por medio de un microorganismo seleccionado entre los grupos *Beauveria* sp *Curvularia* sp *Gibberella* sp *Glomerella* sp *Gnomonia* sp, *Haplosporella* sp *Nigrospora* sp y *Syncephalastrum* sp

Invencción IV. Relvindicaciones 11 - 27.

Compuestos insensibles con respecto a la reducción con 5-alfa-reductasa y que ejercen una acción inhibitoria sobre la 11-hidroxilasa así como productos intermedios para ello y su empleo farmacéutico

Relvindicaciones 11 – 20 compuestos de las fórmulas 8, 10 y 12

Relvindicaciones 21 y 22 Intermedios de la fórmula 6 utilizables en la elaboración de compuestos de la fórmula 8

Relvindicación 23 procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula 10 a partir de compuestos de la fórmula 4 B

Relvindicación 24 procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula 10 a partir de compuestos de la fórmula 4 B a través de compuestos de la fórmula 10

Relvindicación 25 procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula 8 a partir de compuestos de la fórmula 4 B a través de compuestos de la fórmula 6

Relvindicación 26 empleo farmacéutico de los compuestos 8, 10, 12

Relvindicación 27 preparados farmacéuticos que contienen los compuestos 8, 10, 12

- 2) Los documentos indicados en el informe de búsqueda internacional son reproducidos mediante las siguientes abreviaturas

D1 WO 97/21830 A (AKZO NOBEL NV WIERESMA MARTEN (NL) MEIJDEN PIETER V D (NL)) 19 de junio de 1997 (1997-06-19)

D2 TAN L ET AL INTERACTIONS OF STEROIDS AND FUNGI 11 ALPHA-HYDROXYLATION AND DEGRADATION OF PROGESTERONE-4-C BY A CELL-FREE PREPARATION FROM *ASPERGILLUS OCHRACEUS* JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY PERGAMON PRESS PLC GB vol 1 N° 3 1 de septiembre de 1970 (1970-09-01) pp 221 – 227 XP000871122, ISSN 0022-4731

D3 SHIBAHARA M ET AL "MICROBIAL HYDROXYLATIONS V 11 ALPHA-HYDROXYLATION OF PROGESTERONE BY CELL-FREE PREPARATIONS OF *ASPERGILLUS OCHRACEUS*" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA AMSTERDAM NL vol 202 1970, pp 172 - 179 XP009023368 ISSN 0006-3002

D4 WO 02/050139 A (NUBBEMEYER REINHARD BOHLMANN, ROLF (DE) SCERINMG AG (DE) ZOPF DIETER) 1 de agosto de 2002 (2002-08-01)

D5 WO 99/13812 A (POPULATION COUNCIL INC) 25 de marzo de 1999 (1999-03-25)

D6 WO 2004/011008 A (SCHERING AG) 5 de febrero de 2004 (2004-02-05)

D4 es un documento de patente que fue publicado entre la primera fecha de prioridad y la segunda fecha de prioridad. Dado que el contenido del primer documento de prioridad apoya completamente la presente solicitud de patente, el mismo no es relevante y no se toma en consideración para el examen de la fase Internacional

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA ADJUNTA

Referencia Internacional PCT/EP 03/08111

D6 está clasificado como documento T, es decir fue publicado después de la fecha de presentación de la presente solicitud de patente. Por estos motivos D6 no se emplea en la fase del Examen Preliminar Internacional.

3) Breve discusión del contenido de los documentos del estado de la técnica

D1 y D2 describen cada uno un método destinado a la transformación *in vitro* de un esteroide en el correspondiente derivado 11- α -OH en el que se emplean, entre otros microorganismos de las especies *Aspergillus* y *Rhizopus*. La diferencia estructural con los compuestos revelados en la presente solicitud de patente consiste en que en la posición 7 no se encuentra ningún sustituyente. Solo se lleva a cabo una 11- α -hidroxilación y ninguna oxidación simultánea o subsecuente en la posición 17.

D3 describe asimismo una 11- α -hidroxilación por medio de *Aspergillus* a partir de progesterona y 10-nortestosterona describiendo así el primer paso de la invención II. Existen diferencias estructurales con respecto a los compuestos descritos en la presente solicitud.

D5 describe que los andrógenos modificados en 7- α son insensibles con respecto a la 5- α -reductasa (ver pp. 6, renglones 19 – 23 y pp. 3 abajo de la presente descripción) así como su empleo farmacéutico en el tratamiento hormonal masculino.

D5 no describe ningún sustituyente 11- β -halógeno.

4) Novedad y actividad inventiva en las invenciones I – IV – Art. PCT 33(1) – (3)

Invención I. Reivindicaciones 1, 2, 8 – 10 parcialmente.

En el estado de la técnica no se describe ni se menciona una 11- α -hidroxilación y oxidación simultánea en la posición 17 de un esteroide con los microorganismos empleados en la invención. Por ello se puede reconocer novedad y existencia de actividad inventiva en las reivindicaciones 1, 2 y 8 – 10 (parcialmente).

Invención II. Reivindicaciones 3 – 5, 8 – 10 parcialmente.

Esta invención se refiere a la misma reacción que en la invención I pero en dos etapas y mediante el empleo de 2 microorganismos. A pesar de que el primer paso y el empleo de los microorganismos *Aspergillus* y *Rhizopus* es conocido (ver D1 – D3) en el estado de la técnica no se encuentra ninguna indicación de un segundo paso de reacción y de los microorganismos utilizados para ello. Por ello se pueden reconocer novedad y actividad inventiva.

Invención III. Reivindicaciones 6, 7, 8 – 10 parcialmente.

La invención III se refiere a la hidroxilación de una estructura esteroide en posición 11- β . Una reacción de tal tipo en esteroides estructuralmente muy similares pero con microorganismos diferentes es conocida por medio de D1 – D3 pero los microorganismos empleados de acuerdo con la invención no se describen ni mencionan en el estado de la técnica.

Por ello el objeto de las reivindicaciones 6, 7 y 8 – 10 es novedoso y posee actividad inventiva.

Invención IV. Reivindicaciones 11 – 27.

Los esteroides 11- β -halógeno citados en estas reivindicaciones no están descritos en el estado de la técnica, aparentando así ser novedosos. Por ello se puede reconocer novedad para las reivindicaciones 11 – 27.

El objetivo fundamental de la invención IV puede ser definido de acuerdo con la pp. 3 abajo hasta pp. arriba o pp. 21 renglones 11 – 20 de la presente descripción, de manera que los compuestos son insensibles frente a la 5- α -reductasa y ejercen una acción inhibitoria sobre la 11-hidroxilasa, así como poner a disposición productos intermedios y el empleo farmacéutico de estos compuestos.

**INF RME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL - HOJA ADJUNTA**

Referencia Internacional PCT/EP 03/08111

Por medio de D5 ya es conocido que andrógenos modificados en 7-alfa son resistentes frente a la 5-alfa-reductasa pero en D5 no se encuentra ninguna indicación de una inhibición de la 11-hidroxiase. La diferencia entre D5 y los compuestos de acuerdo con la solicitud radica en la sustitución con halógeno en posición 11-beta la que conduce sorpresivamente a la inhibición de la 11-hidroxiase. Así se solucionó el objetivo acorde con la invención, pudiendo reconocer una actividad inventiva.

7

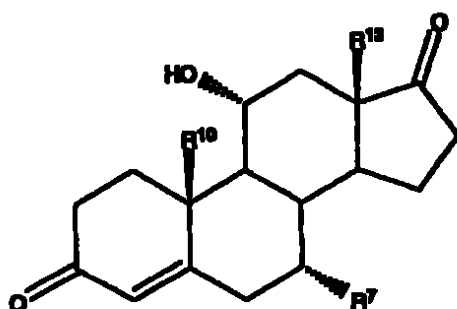
5) Aplicabilidad Industrial – Art PCT 33(1) y (4)

El objeto de las cuatro invenciones es decir el de las reivindicaciones 1 – 27 es aplicable industrialmente.

Nuevas reivindicaciones
(modificadas)

REIVINDICACIONES

1 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hidroxiesteroideos 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

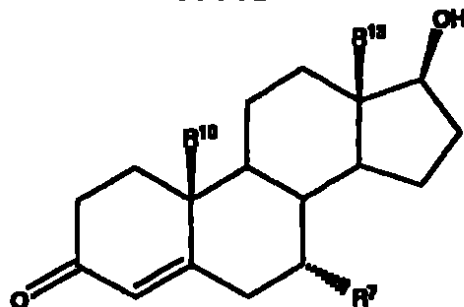
R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{12} es metilo o etilo,

donde un esteroide 7α -sustituído de la fórmula general 3,A

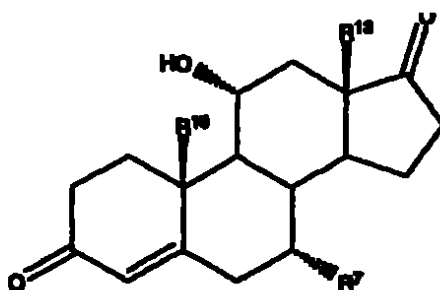


3,A

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen el mismo significado que se indicó anteriormente, se hidroxila y oxida usando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp* y *Rhizopus sp*

2 Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus niger*, *Beauveria hassiana*, *Glomerella cingulata*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica* y *Rhizopus stolonifer*

3 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hydroxiesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

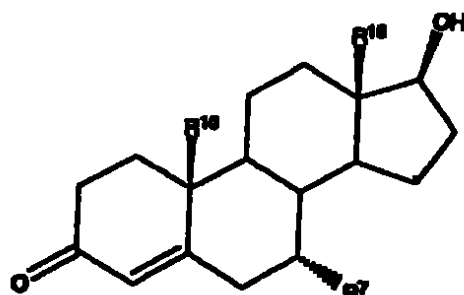
R^7 es el grupo P-Q, en el cual

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q esta unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{13} es metilo o etilo,

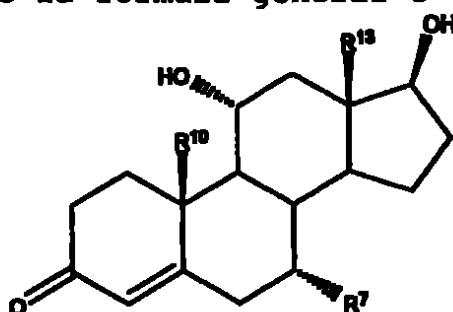
donde un esteroide 7α -sustituido de la fórmula general 3,A



3,A

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente,

en un primer paso del procedimiento microbiológico se hidroxila en la posición 11α -, usando un primer microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metarrhizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* y *Verticillium sp*, formándose un 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido de la fórmula general C



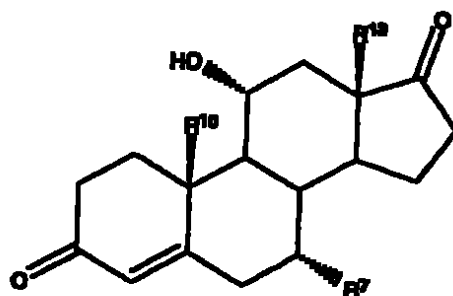
C

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen los mismos significados indicados anteriormente, y el 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido de la fórmula general C que se forma se oxida luego en un segundo paso del procedimiento microbiológico utilizando un segundo microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Bacillus* sp, *Mycobacterium* sp, *Nocardia* sp y *Pseudomonas* sp, con lo cual se forma el esteroide 7α -sustituido de la fórmula general 4,B

4 Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el primer microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Aspergillus* *malignus*, *Aspergillus* *melleus*, *Aspergillus* *niger*, *Aspergillus* *ochraceus*, *Beauveria* *bassiana*, *Gibberella* *fujikuroi*, *Gibberella* *zeae*, *Glomerella* *cingulata*, *Glomerella* *fusaroides*, *Gnomonia* *cingulata*, *Metarrhizium* *anisopliae*, *Nigrospora* *sphaerica*, *Rhizopus* *oryzae*, *Rhizopus* *stolonifer* y *Verticillium* *dahliae*

5 Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque, el segundo microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Bacillus* *lactimorbus*, *Bacillus* *sphaericus*, *Mycobacterium* *neoaurum*, *Mycobacterium* *smegmatis*, *Nocardia* *corallina*, *Nocardia* *globerula*, *Nocardia* *minima*, *Nocardia* *restrictus*, *Nocardia* *rubropertincta*, *Nocardia* *salmonicolor* y *Pseudomonas* *testosteroni*

6 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido de la fórmula general 4,B



4,5

donde

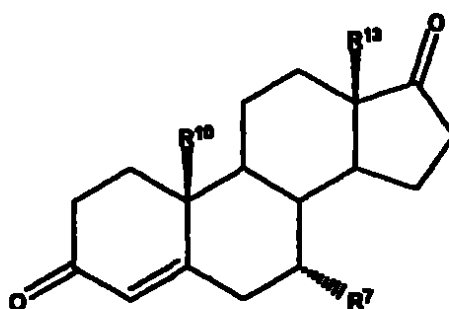
R^7 es un grupo P-Q donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{13} es metilo o etilo,

donde el esteroide 7 α -sustituido de la fórmula general D



D

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente,

se hidroxila usando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende, *Beauveria sp* , *Gibberella sp* , *Glomerella sp* , *Gnomonia sp* , *Haplosporella sp* , *Helicostilum sp* , *Nigrospora sp* y *Syncephalastrum sp*

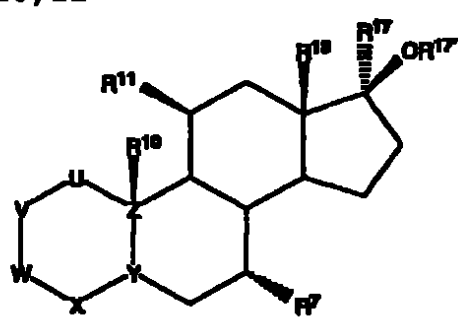
7 Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque, el microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helicostilum piriformae*, *Nigrospora sphaedca*, *Rhizopus oryzae* y *Syncephalastrum racemosum*

8 Procedimiento microbiológico segun una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, R^7 es CH_3

9 Procedimiento microbiológico segun una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque, R^{10} es H

10 Procedimiento microbiológico segun una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque, R^{13} es CH_3

11 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8,10,12



8,10,12

donde

U-V-W-X Y-Z es una estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4 = C^5-C^{10}$, $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5 = C^{10}$ o $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5-C^{10}$, donde en este caso un grupo oxo ($=O$) está unido a W ($=C^3$) o es la estructura de anillo $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^6$, donde en este caso el radical OR^3 está unido a W ($=C^3$),

R^3 es H, alquilo- C_1-C_4 , alcanilo- C_1-C_4 o un éster cíclico C_3-C_7 con el átomo de O del radical OR^3 ,

R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, un alquilo- C_1-C_4 o un fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P a la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y es H, CH_3 o CF_3 y solamente está presente cuando X Y-Z no es $C^4-C^5=C^{10}$,

R^{11} es un halógeno,

R^{13} es metilo o etilo,

R^{17} es H, alquilo- C_1-C_{18} , alquilo- C_1-C_{18} alicíclico, alqueno- C_1-C_{18} , alqueno- C_1-C_{18} alicíclico, alquino- C_1-C_{18} , alquilarilo- C_1-C_{18} , alquilenitrilo- C_1-C_8 o es el grupo P-Q, donde el grupo P-Q tiene el significado indicado más arriba,

R^{17} es H, alquilo- C_1-C_{18} , alquilo- C_1-C_{18} alicíclico, alqueno- C_1-C_{18} , alqueno- C_1-C_{18} alicíclico, alquino- C_1-C_{18} o alquilarilo- C_1-C_{18} , donde $R^{17'}$ también puede estar unido al grupo 17β -oxi a través de un grupo ceto, y donde R^{17} también puede estar adicionalmente sustituido con uno o varios grupos $NR^{18}R^{19}$

o con uno o varios grupos SO_xR^{20} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{18} , R^{19} y R^{20} pueden tener, independientemente entre sí, el mismo significado que R^{17} ,

y sus sales de adición, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables,

12 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según la reivindicación 11, caracterizados porque, U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{=C}^5\text{-C}^{10}$ o $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{-C}^5\text{=C}^{10}$ o $\text{C}^1\text{=C}^2\text{-C}^3\text{=C}^4\text{-C}^5\text{=C}^{10}$

13 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 y 12, caracterizados porque, R^1 es H

14 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizados porque, R^7 es CH_3

15 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizados porque, R^{11} es fluor

16 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizados porque, R^{13} es CH_3

17 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizados porque, R^{17} es H, CH_3 , alquínilo- C_{1-18} , CH_2CN o CF_3

18 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 17, caracterizados porque, R^{17} es etínilo

19 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos segun una de las reivindicaciones 11 a 18, caracterizados porque, R¹⁷ es H

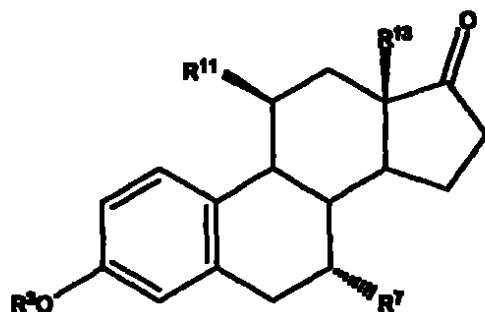
20 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos segun una de las reivindicaciones 11 a 19, específicamente

17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxil-7 α -metilestr-4-en-3-ona

17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxil-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona

17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

21 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituídos de la fórmula general 6



6

donde

R³ es H, alquilo-C₁₋₄, alcanoillo- C₁₋₄ o es un éter-C₃₋₇ ciclico con el átomo de O del radical OR³,

R⁷ es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo-C₁₋₄ y Q es un hidrógeno, es alquilo-C₁₋₄ o fluoralquilo-C₁₋₄ y el grupo P-Q está unido a la estructura básica esteroide a través de P,

R¹¹ es halógeno,

R^{13} es metilo o etilo

y sus sales de adición, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables

22 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituídos según la reivindicación 21, específicamente

11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona

23 Procedimiento para preparar 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 10 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X Y-Z es la estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$, que consta de los siguientes pasos

- sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B,
- transformación del 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituído así obtenido con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C^{17} de la estructura del anillo, para obtener el 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituído de la fórmula general 10

24 Procedimiento para preparar 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 12 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$, con los siguientes pasos

- Sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B,

- Transformación del 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituido con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C¹⁷ de la estructura del anillo, para obtener el 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituido de la fórmula general 10,
- Isomerización del 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituido de la fórmula general 10 para dar el respectivo isómero de la fórmula general 12, donde

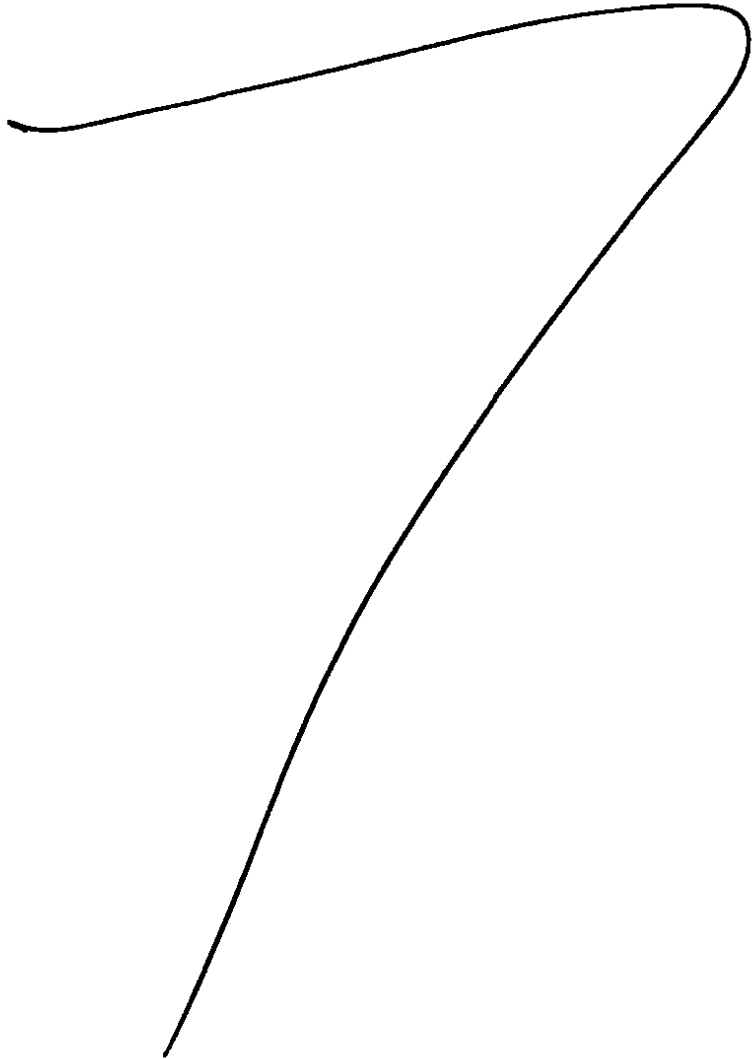
U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰

25 Procedimiento para preparar 11 β -halogenosteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C⁶, con los siguientes pasos

- Sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituido de la fórmula general 4,B,
- Oxidación del 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituido así formado para obtener estra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituido de la fórmula general 6, según una de las reivindicaciones 17 y 18,
- Transformación del estra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituido de la fórmula general 6 con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C¹⁷ de la estructura de anillo, para obtener 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituido de la fórmula general 8

26 Uso de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8,10,12 según una de las reivindicaciones 11 a 20 para preparar medicamentos

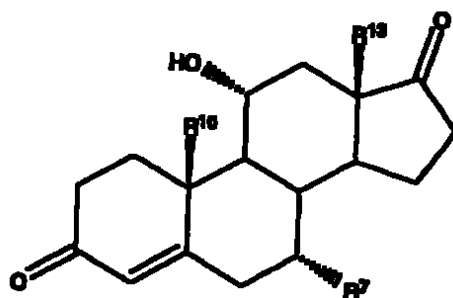
27 Preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituido de la fórmula general 8, 10,12 según una de las reivindicaciones 11 a 20 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable



Página 6

Descripción de la invención

Los novedosos procedimientos microbiológicos sirven para preparar los 11α -hidroxiesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

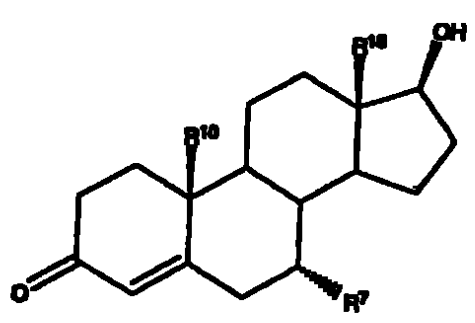
R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 (alquilo parcial o totalmente fluorado) y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} es H, CH_3 o CF_3 y

R^{13} es metilo o etilo

En una primera variante del procedimiento para preparar estas sustancias se hidroxila y oxida, en un paso, un esteroide 7α -sustituídos apropiado de la fórmula general 3,A

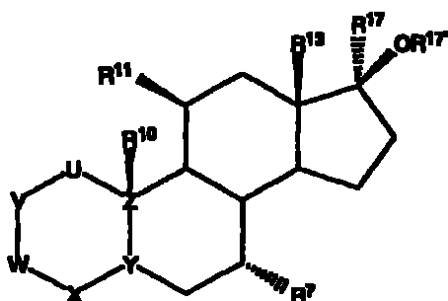


3,A

página 11

purifica la mezcla de sustancias de manera habitual, a fin de aislar el 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido

A partir de los compuestos de la fórmula general 4,B así obtenidos se pueden sintetizar otros compuestos de la invención con procedimiento de preparación también de la invención Los 11β -halogenoesteroides $7\alpha,17\alpha$ -sustituídos de la fórmula general 8,10,12



8,10,12

donde

U-V-W-X-Y-Z es una de las estructuras de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4 = C^5-C^{10}$, $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5 = C^{10}$ o $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5-C^{10}$, donde en este caso un grupo oxo ($=O$) está unido a W ($=C^3$) o es la estructura de anillo $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^6$, donde en este caso el radical OR^3 está unido a W ($=C^3$),

R^3 es H, alquilo- C_1-C_4 , alcanilo- C_1-C_4 o un éster cíclico C_3-C_7 con el átomo de O del radical OR^3 ,

R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, un alquilo- C_1-C_4 o un fluoralquilo- C_1-C_4 (alquilo parcial o

totalmente fluorado) y el grupo P-Q está unido a través de P a la estructura básica esteroide, R^{10} puede estar en posición α o β y es H, CH_3 o CF_3 y solamente está presente cuando X Y-Z no es $C^4-C^5=C^{10}$, R^{11} es un halógeno,

Procedimientos microbiológicos para preparar 11 α -hidroxisteroides 7 α -sustituidos

Memoria descriptiva

La invención se refiere a procedimientos microbiológicos para preparar 11 α -hidroxisteroides 7 α -sustituidos, a 11 β -halogenosteroides 7 α ,17 α -sustituidos que se pueden obtener de aquellos, a procedimientos para la preparación de estos últimos compuestos y a su uso, así como a preparaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos. Además, la invención se relaciona con otros 11 β -halogenosteroides 7 α -sustituidos, específicamente estro-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituidos que se pueden obtener a partir de los 11 α -hidroxisteroides 7 α -sustituidos.

Para la terapia del climaterio viril y para desarrollar los órganos sexuales masculinos, así como para el control de la fertilidad masculina se usan andrógenos, particularmente testosterona. Además, estas hormonas también poseen componentes activos parcialmente anabólicos que entre otros, favorecen el desarrollo muscular.

El climaterio viril se caracteriza por una disminución de la producción de andrógeno del cuerpo, condicionada por la edad, de modo que para su tratamiento se realiza un reemplazo hormonal (HRT hormone replacement therapy).

La administración de LH-RH para controlar la fertilidad masculina produce, además de una reducción de la espermatogénesis, también la secreción de LH y la disminución de los niveles de testosterona y libido, lo cual puede equilibrarse con la administración de medicamentos que contienen testosterona (D E Cummings et al , "Prostate Sparing Effects of the Potent Androgen 7 α -metil-19-Nortestosterone A Potential Alternative to testosterone for Androgene Replacement and Male Contraception", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol 83, Nr 12, pág 4212-4219 (1998))

Para el control de la fertilidad masculina se puede aplicar una terapia combinada con administración de andrógenos y un componente que actúa como gestágeno (véase p ej la WO 01/60376 A, así como los documentos que allí se citan)

Se ha comprobado que en un tratamiento con testosterona se presentan efectos secundarios, especialmente un agrandamiento de la próstata por aumento de la cantidad de células y glándulas del estroma (BPH hiperplasia prostática benigna) En el metabolismo de la testosterona intermediado por reductasa-5 α se forma dihidrotestosterona (DHT) que puede provocar, entre otros, la aparición de la BPH (Cummings et al , *ibid* , WO 99/13883 A1) De allí que para el tratamiento

clínico de la BPH se aplique la inhibición de la 5 α -reductasa (finastéridos)

El veloz metabolismo del esteroide andrógeno testosterona provoca también, no solamente la aparición de la indeseable DHT, sino que también obliga a la administración de dosis orales elevadas para alcanzar el nivel de efecto de testosterona deseado. De allí que sean necesarias formas de administración alternativas, tales como inyección i m o grandes parches

Para sustituir la testosterona en las áreas de indicación mencionadas se propuso la 7 α -metil-19-nortestosterona (MeNT, que por una parte, presenta un efecto biológico superior al de la testosterona, ya que tiene una mayor afinidad de unión con los receptores andrógenos. Por otra, debido a un impedimento estérico, por medio del grupo 7 α -metilo, probablemente se opone a la metabolización provocada por la 5 α -reductasa (Cummings et al , ibid , WO 99/13883 A1, WO 99/13812 A1, US-A-5 342 834)

Además, en la metabolización de la testosterona, se transforma una parte menor de este compuesto en estradiol por aromatización del anillo A del sistema esteroide, especialmente en el cerebro, el hígado y en el tejido adiposo. En cuanto al efecto general de la testosterona y sus metabolitos, el estradiol es responsable de la conducta sexual

específica y der la regulación de la gonadotropina De allí que su efecto, lo mismo que el de la testosterona, debe considerar beneficioso para el hombre adulto (Cummings et al , ibid)

Sin embargo se ha comprobado, que la cinética farmacológica de la testosterona no es satisfactoria Especialmente, la testosterona administrada por vía oral es eliminada rápidamente, de manera que el efecto y la duración del efecto de los medicamentos que la contienen son poco satisfactorios Por eso se sintetizaron otros derivados de testosterona Tales derivados se describen, entre otros, en la US-A-5,952,319, particularmente los derivados de 7α -, 11β -dimetilo de 19-nortestosterona, específicamente 7α , 11β -dimetil-17 β -hidroxiestr-4-en-3-ona, 7α , 11β -dimetil-17 β -heptanoiloxiestr-4-en-3-ona, 7α , 11β -dimetil-17 β -[[(2-ciclopentiletil)-carbonil]-oxi]-estr-4-en-3-ona, 7α , 11β -dimetil-17 β -(fenilacetiloxi)estr-4-en-3-ona y 7α , 11β -dimetil-17 β -[[(trans-4-[n-butil]ciclohexil)-carbonil]-oxi]-estr-4-en-3-ona

Los mencionados derivados de 7α , 11β -dimetilo presentan, lo mismo que MeNT, las mencionadas ventajas, incluyendo una cinética farmacológica mejorada, es decir, que su efecto y la duración de su efecto son mejores que los de la testosterona

Sin embargo, estos derivados sólo se pueden obtener por medio de una costosa síntesis

En la EP 0 900 283 B1 se describe una síntesis de esteroides por vía microbiológica. Allí se afirma que la estr-4-en-3,17-diona y canrenon se puede transformar en el correspondiente 11α -hidroxianálogo utilizando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus nigricans*, *Rhizopus arrhizus* y cepas de *Pestelotia*. Sin embargo, en la introducción de la memoria descriptiva se remite a Shibahara et al, *Biochim Biophys Acta*, 202 (1970), 172-179, quienes informaron que la reacción microbiológica de hidroxilación de 11α - no es previsible en esteroides.

De allí que el problema que se propone solucionar la presente invención es encontrar derivados de testosterona que no sean sensibles a una reducción con 5α -reductasa, que también presenten una cinética farmacológica mejorada y que sean particularmente fáciles de preparar. Un aspecto esencial de la presente invención consiste, por lo tanto, en encontrar un procedimiento que facilite el acceso a los productos precursores, con el cual se puedan preparar fácilmente los productos precursores.

El problema que se propone solucionar la presente invención es solucionado por medio de procedimientos

microbiológicos para preparar esteroides 7α -sustituidos según las reivindicaciones 1, 3 y 6, 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según la reivindicación 11, de procedimientos para preparar 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos de las reivindicaciones 23, 24 y 25, del uso de estos 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según la reivindicación 26, de preparaciones farmacéuticas que contienen estos 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos, según la reivindicación 27 y de 11β -halogenestra-1,3,5(10)-trienos 7α -sustituidos según la reivindicación 21. Las formas de realización preferidas de los objetos reivindicados se describen en las reivindicaciones secundarias.

Definiciones

Las siguientes definiciones se refieren a todas las partes de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, así como al esquema I adjunto.

Todos los grupos, radicales o demás unidades estructurales pueden ser variadas independientemente dentro del área de significación indicada.

Todos los grupos alquilo-, alquilen-, alqueno-, alquilen-, alquino-, alquino- pueden ser de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, un grupo propenilo puede ser descrita por una de las siguientes estructuras químicas - $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$. Por lo tanto, alquilo- C_{1-14} .

incluye por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-propilo, n-butilo, 1-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 1-metil-n-pentilo, 2-metil-n-pentilo, 3-metil-n-pentilo, 4-metil-n-pentilo, 1-etil-n-butilo, 2-etil-n-butilo etc

Alquilo alicíclico es un grupo cicloalquilo o cicloalquilo sustituido con uno o varios grupos alquilo que está unido directamente a través del anillo cicloalquilo o a través de uno de los grupos alquilo

De la misma manera, un grupo alquenilo alicíclico es un cicloalquenilo o un cicloalquenilo o cicloalquilo sustituido con uno o varios grupos alquenilo o con uno o varios grupos alquilo y alquilo o con uno o varios grupos alquilo, que está unido directamente a través del anillo cicloalquenilo o a través de uno de los grupos alquenilo- o alquilo, donde por lo menos una de las uniones doble está contenida en el alquenilo alicíclico

Arilo puede ser un fenilo, aunque también 1-naftilo, 2-naftilo Arilo incluye básicamente también heteroarilo, particularmente 2-, 3- y 4-piridinilo, 2- y 3- furilo-, 2- y 3-tienilo, 2- y 3-pirrolilo, 2-, 4- y 5-imidazolilo, piridazinilo, 2-, 4- y 5-pirimidinilo y 3- y 4-piridazinilo

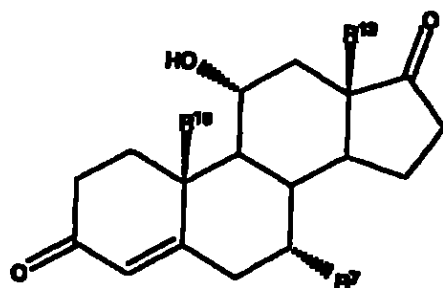
Halógeno es flúor, cloro, bromo y yodo

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables son sales de de los respectivos compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido tartárico y ácido metansulfónico Los ésteres pueden formarse particularmente con ácido succínico

Los superíndices de símbolos R, por ejemplo, R¹³, indican su posición en la estructura del anillo esteroide y los átomos de C en la estructura del anillo esteroide están numerados de acuerdo a la nomenclatura IUPAC Los superíndices de los símbolos C, por ejemplo, C¹, designan la posición del respectivo átomo de C en la estructura del anillo esteroide

Descripción de la invención

Los novedosos procedimientos microbiológicos sirven para preparar los 11 α -hidroxiesteroides 7a-sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

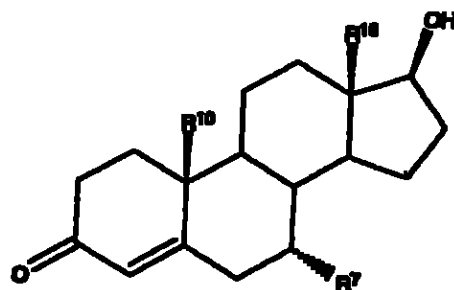
R⁷ es el grupo P-Q, donde

P es un alquilenno-C₁-C₄ y Q es un hidrógeno, alquilo-C₁-C₄ o fluoralquilo-C₁-C₄ (alquilo parcial o totalmente fluorado) y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R¹⁰ es H, CH₃ o CF₃ y

R¹³ es metilo o etilo

En una primera variante del procedimiento para preparar estas sustancias se hidroxila y oxida, en un paso, un esteroide 7 α -sustituídos apropiado de la fórmula general 3,A



3,A

donde R⁷, R¹⁰ y R¹³ tienen el mismo significado que el indicado para los compuestos de la fórmula general 4,B,

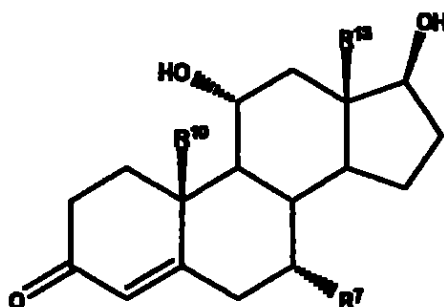
utilizando un microorganismo seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp* y *Rhizopus sp*. Son particularmente preferidos *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischen*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus niger*, *Beauveria bassiana*, *Glomerella cingulata*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica* y *Rhizopus stolonifer*, usándose

particularmente *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus niger* (ATCC 9142), *Beauveria bassiana* (ATCC 7159), *Glomerella cingulata* (CBS 15226, CBS 23849, CBS 98069, ATCC 56596, ATCC 64682, IFO 6425), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837) y *Rhizopus stolonifer* (ATCC 15441)

Como alternativa, este procedimiento de preparación microbiológico también se puede llevar a cabo en dos etapas, desarrollándose las reacciones de hidroxilación y de oxidación en pasos de reacción sucesivos. El desarrollo de la reacción se puede dirigir a través de la duración de la reacción por ejemplo, interrumpiendo la reacción después de un tiempo de reacción determinado, se puede aislar el material hidroxilado pero aún no oxidado. Por lo tanto, ambos pasos del procedimiento pueden llevarse a cabo en forma separada o en una fermentación mixta.

Para esto, en un primer paso del procedimiento microbiológico, el compuesto de la fórmula general 3,A se puede hidroxilar en la posición 11, utilizando un primer microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metanfilizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* y *Verticillium sp*, con lo cual se forma un esteroide 7 α -

sustituido con un grupo hidroxilo en posición 11 α . Este compuesto tiene la fórmula general C



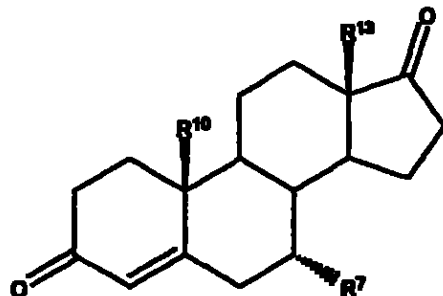
C

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen los mismos significados que los indicados más arriba para los compuestos de la fórmula general 4,B. Se usan especialmente *Aspergillus malignes*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Beauveria bassiana*, *Gibberella fujikuroi*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Metarrhizium anisopliae*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus stolonifer* y *Verticillium dahliae*. Para la hidroxilación se prefieren particularmente *Aspergillus malignes* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus niger* (ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NRRL 405, CBS 13252, ATCC 46504), *Beauveria bassiana* (ATCC 7159, IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736), *Gibberella fujikuroi* (ATCC 14842), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16646, ATCC 16052, IFO 6459, IFO 6425, IFO 6470, CBS 98069, IFO 7478, IFO 5257, ATCC 64682,

ATCC 15470), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cinguleta* (CBS 15226), *Metarrhizium anisopliae* (IFO 5940), *Nigrospora sphaerica* (ATCC 12772), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858, ATCC 34102, ATCC 34102), *Rhizopus stolonifer* (ATCC 6227b, ATCC 15441) y *Verticillium dahliae* (ATCC 11405)

Luego, en un segundo paso microbiológico del procedimiento, se oxida el producto intermedio C usando un segundo microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Bacillus sp*, *Mycobacterium sp*, *Nocardia sp* y *Pseudomonas sp*, formándose 11α -hidroxiesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B. Se usan particularmente *Bacillus lactimorbus*, *Bacillus sphaericus*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium smegmatis*, *Nocardia corallina*, *Nocardia globerula*, *Nocardia minima*, *Nocardia restrictus*, *Nocardia rubroperfincta*, *Nocardia salmonicolor* y *Pseudomonas testosteroni*, preferentemente *Bacillus lactimorbus* (ATCC 245), *Bacillus sphaericus* (ATCC 7055), *Mycobacterium neoaurum* (ATCC 9626, NRRL B3683, NRRL B-3805), *Mycobacterium smegmatis* (ATCC 14468), *Nocardia corallina* (ATCC 31338), *Nocardia globerula* (ATCC 9356), *Nocardia minima* (ATCC 19150), *Nocardia restrictus* (NCIB 10027), *Nocardia rubroperfincta* (ATCC 14352), *Nocardia salmonicolor* (ATCC 19149) y *Pseudomonas testosteroni* (ATCC 11996)

En otra variante del procedimiento, los compuestos de la fórmula general 4,B se preparan en una reacción microbiológica a partir de esteroides 7 α -sustituídos de la fórmula general D



D

donde R⁷, R¹⁰ y R¹³ tienen los mismos significados que los indicados para los compuestos de la fórmula general 4,B. Esta reacción se lleva a cabo utilizando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende, *Aspergillus* sp, *Beauveria* sp, *Curvularia* sp, *Gibberella* sp, *Glomerella* sp, *Gnomonia* sp, *Haplosporella* sp, *Helicostilum* sp, *Nigrospora* sp, *Rhizopus* sp y *Syncephalastrum* sp, y se hidroxila la estructura básica esteroide en posición 11 α y se obtienen así el 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B. Se prefieren *Aspergillus alliaceus*, *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus variegatus*, *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperidica*,

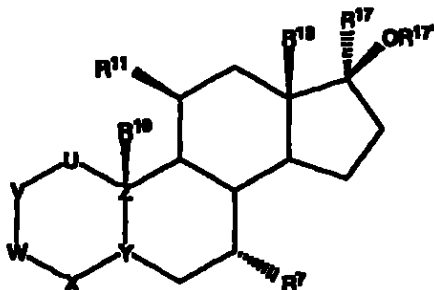
Helicostilum piriformae, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus oryzae* y *Syncephalastrum racemosum*, prefiriéndose usar particularmente *Aspergillus alliaceus* (ATCC 10060), *Aspergillus awamori* (CBS), *Aspergillus fischeri* (ATCC 1020), *Aspergillus malignus* (IMI 16061), *Aspergillus melleus* (CBS), *Aspergillus nidulans* (ATCC 11267), *Aspergillus niger* (ATCC 9142, ATCC 11394), *Aspergillus ochraceus* (NRRL 405, ATCC 13252, ATCC 46504), *Aspergillus variegator* (ATCC 10067), *Beauveria bassiana* (IFO 5838, ATCC 13144, IFO 4848, CBS 11025, CBS 12736, ATCC 7159), *Curvularia lunata* (IX3), *Gibberella zeae* (CBS 4474), *Glomerella cingulata* (ATCC 10534, CBS 23849, CBS 23749, ATCC 16646, IFO 6459, IFO 6425, IFO, 6470, ATCC 15093, ATCC 10529, IFO 5257, ATCC 56596, ATCC 64682), *Glomerella fusaroides* (ATCC 9552), *Gnomonia cingulata* (CBS 15226), *Haplosporella hesperedica* (CBS 20837), *Helicostilum piriformae* (ATCC 8992), *Nigrospora sphaerica* (ATCC 12772), *Rhizopus oryzae* (ATCC 4858) y *Syncephalastrum racemosum* (IFO 4827)

Son particularmente apropiados los procedimientos en los cuales se obtienen 11α -hidroxiesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B, donde, independientemente entre sí R^7 es CH_3 y/o R^{10} es H y/o R^{13} es CH_3

El procedimiento se lleva a cabo de manera habitual. Para ello se prepara primeramente una solución nutriente esterilizada

para la cepa y luego esta solución nutriente se inocula con la solución de cultivo para cultivar la cepa. El cultivo previo preparado de esta manera se vierte luego en un fermentador, el que también es alimentado con una solución nutriente apropiada. Preferentemente después de una fase de crecimiento del cultivo de la cepa se agrega la sustancia de partida al fermentador, en este caso, un compuesto de la fórmula general 3,A o un compuesto de la fórmula general D, de manera que pueda producirse la reacción de la invención. Después de terminada la reacción se purifica la mezcla de sustancias de manera habitual, a fin de aislar el 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituido.

A partir de los compuestos de la fórmula general 4,B así obtenidos se pueden sintetizar otros compuestos de la invención con procedimiento de preparación también de la invención. Los 11 β -halogenoesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8,10,12



8,10,12

donde

U-V-W-X-Y-Z es una de las estructuras de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4 = C^5-C^{10}$, $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5 = C^{10}$ o $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5-C^{10}$, donde en este caso un grupo oxo ($=O$) está unido a W ($=C^3$) o es la estructura de anillo $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^6$, donde en este caso el radical OR^3 está unido a W ($=C^3$),

R^3 es H, alquilo- C_1-C_4 , alcanilo- C_1-C_4 o un éster cíclico C_3-C_7 con el átomo de O del radical OR^3 ,

R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, un alquilo- C_1-C_4 o un fluoralquilo- C_1-C_4 (alquilo parcial o totalmente fluorado) y el grupo P-Q está unido a través de P a la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y es H, CH_3 o CF_3 y solamente está presente cuando X Y-Z no es $C^4-C^5=C^{10}$,

R^{11} es un halógeno,

R^{13} es metilo o etilo,

R^{17} es H, alquilo- C_1-C_{18} , alquilo- C_1-C_{18} alicíclico, alqueno- C_1-C_{18} , alqueno- C_1-C_{18} alicíclico, alquino- C_1-C_{18} , alquilarilo- C_1-C_{18} , alquilenitrilo- C_1-C_8 o es el grupo P-Q, donde el grupo P-Q tiene el significado indicado más arriba,

$R^{17'}$ es H, alquilo- C_1-C_{18} , alquilo- C_1-C_{18} alicíclico, alqueno- C_1-C_{18} , alqueno- C_1-C_{18} alicíclico, alquino- C_1-C_{18} o alquilarilo- C_1-C_{18} , donde R^{17} también puede estar unido al grupo 17 β -oxi a través de un grupo ceto, y donde R^{17} también puede

estar adicionalmente sustituido con uno o varios grupos $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ o con uno o varios grupos SO_xR^{20} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{18} , R^{19} y R^{20} pueden tener, independientemente entre sí, el mismo significado que R^{17} ,

y sus sales de adición, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables,

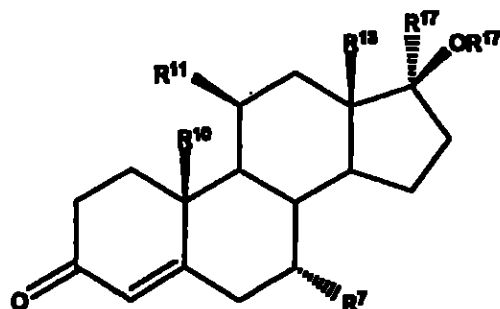
constituyen ventajosas sustancias activas

Estos compuestos que se pueden obtener mediante otros pasos del procedimiento a partir del 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido de la fórmula general 4,B son valiosas sustancias activas con fuerte efecto andrógeno y no tienen los efectos secundarios mencionados. Estos compuestos son apropiados para preparar medicamentos, particularmente contraceptivos efectivos y sustancias activas para la terapia de sustitución hormonal (HRT)

Si R^{17} está sustituido adicionalmente con un grupo $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, este puede ser un grupo metilamino-, dimetilamino-, etilamino-, dietilamino-, ciclohexilamino-, diciticlohexilamino-, fenilamino-, difenilamino-, bencilamino o dibencilamino

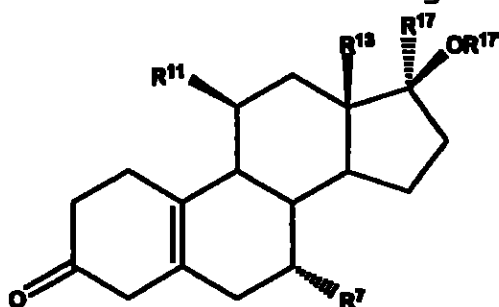
Los 11β -halogenoesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos de la fórmula general 8,10,12 particularmente apropiados son los compuestos, en los cuales U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{=C}^5\text{-C}^{10}$, $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{-C}^5\text{=C}^{10}$ o $\text{C}^1\text{=C}^2\text{-C}^3\text{=C}^4\text{-C}^5\text{=C}^{10}$

En el primer caso ($U-V-W-X-Y-Z = C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$) se trata de esteroides de la fórmula general 10



10

En el segundo caso ($U-V-W-X-Y-Z = C^1-C^2-C^3-C^4-C^5=C^{10}$) se trata de esteroides de la fórmula general 12



12

Los compuestos de las fórmulas generales 10 y 12 son compuestos andrógenos

En el tercer caso ($U-V-W-X-Y-Z = C^1 = C^2-C^3=C^4-C^5=C^6$) se trata de esteroides de la fórmula general 8

Estos compuestos son estrógenos (compuestos afines con el receptor de estrógeno) En los tres casos, los radicales R³,

R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{17} y R^{17} tienen la misma significación que los respectivos radicales de la fórmula general 8,10,12

Preferentemente, R^1 es independientemente entre sí, H y/o R^7 es CH_3 y/o R^{11} es flúor y/o R^{13} es CH_3 y/o R^{17} es H, CH_3 , alquínilo- C_{1-18} , particularmente etínilo, CH_2CN o CF_3 y/o R^{17} es H

Son 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8,10,12 de la invención particularmente apropiados

17 α -etínil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona
(Fórmula 10)

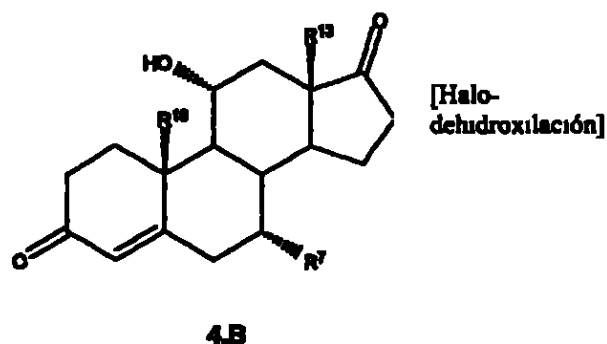
17 α -etínil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona
(Fórmula 12)

17 α -etínil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Fórmula 8)

Para preparar estos compuestos pueden aplicarse los siguientes procedimientos

Para preparar 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 10, donde U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4=C^5-C^{10}$, se usan como sustancias de partida, los 11 α -hidroxíesteroides 7 α -sustituídos de la fórmula general 4,B que se pueden obtener con el procedimiento microbiológico de la invención

En un primer paso de síntesis se transforman estos 11α -hidroxiesteroides 7α -sustituídos así obtenidos por sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en los respectivos 11β -halogenesteroides 7α -sustituídos 5



Como reactivos de halodehidroxilación pueden usarse todos los compuestos habituales, por ejemplo, ácido fluorhídrico, clorhídrico-, bromhídrico- o yodhídrico-, cloruro de tionilo o bromuro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, N-clorosuccinimida, trifenilfosfina / tetracлoruro de carbono, HF/piridina o dietilamino-sulfo-trifluoruro o preferentemente nonaflilfluoruro/1,5-diazabíciclo [5 4 0]undeceno

A continuación, se prepara el compuesto 10, a partir de 5, por alquilación selectiva de C^{17} de la estructura de anillo (véase para esto Esquema I) Para la alquilación selectiva se pueden usar reactivos de alquilación selectivos habituales, por ejemplo, compuestos Grignard y compuestos organometálicos, particularmente compuestos de alquil litio Para preparar la respectiva 17α -etinil- 17β -hidroxí-estr-4-en-3-ona a partir de

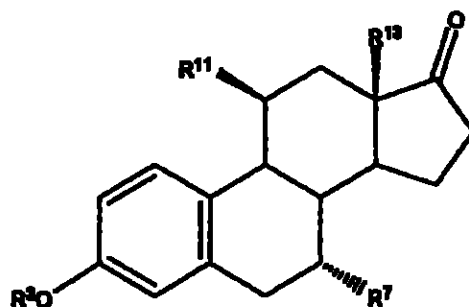
la estr-4-en-3,17-diona se puede usar bromuro de etinilmagnesio como reactivo de alquilación

Para la preparación de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos en los cuales U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰ y que tienen la fórmula general 12, se usan los compuestos de la fórmula general 10 y se isomeriza, de manera que la unión doble Δ^4 se convierta en $\Delta^{5(10)}$ por isomerización. Para proteger los grupos ceto-3, se forma primeramente un éter cíclico en posición 3. A continuación, se isomeriza la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$, con lo cual se forma el 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituído de la fórmula general 12 y el grupo protector se separa nuevamente.

Para preparar los otros 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8, en los cuales U-V-W-X-Y-Z es C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C¹⁰, se procede de la siguiente manera.

A partir del 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B, obtenido por hidroxilación microbiológica y oxidación como se ha descrito más arriba, se forma primeramente el correspondiente 11 β -halogenesteroide de la fórmula general 5 por halodehidroxilación en una reacción de sustitución nucleófila.

A partir de este se forma luego, por oxidación, por ejemplo, con una sal de cobre(II), un estro-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituido de la fórmula general 6



6

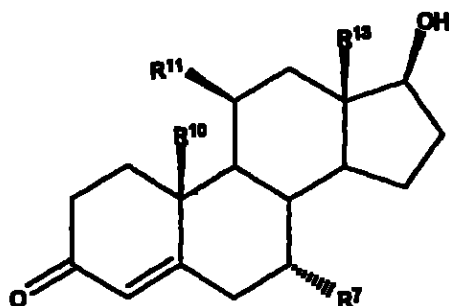
donde R³, R⁷, R¹¹ y R¹³ tienen las mismas significaciones que se han indicado anteriormente Si R³ es H, estos compuestos pueden ser sintetizados inmediatamente Si R³ es otro radical diferente de H, los respectivos éteres o ésteres deben formarse de manera conocida después que se ha formado el anillo trieno 1,3,5(10) por oxidación

También son nuevos los 11 β -halogenestro-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituidos de la fórmula general 6 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus ésteres y amidas y se reivindican como productos intermedios en la síntesis de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8, también de la invención

Un 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituido de la fórmula general 6 particularmente preferido es 11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)trien-17-ona

De la misma manera que se ha descrito anteriormente para la síntesis de los compuesto de la fórmula general 10, a partir de 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituido de la fórmula general 6 pueden formarse 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8 de la invención, por alquilación selectiva del C¹⁷ de la estructura de anillo

Además, a partir de las sustancias de la fórmula general 4,B, obtenidas por hidroxilación microbiológica y oxidación de los esteroides 7 α -sustituidos de la fórmula general 3,A o D, también se pueden preparar los 11 β -halogenesteroides 7 α -sustituidos de la fórmula general 9, los que también tienen efecto andrógeno



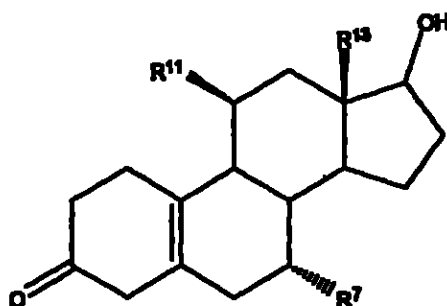
9

donde R⁷, R¹¹ y R¹³ tienen los mismos significados indicados anteriormente. Un compuesto particularmente preferido es 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona. Los compuestos de

la fórmula general 9 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus ésteres y amidas también presentan efecto andrógeno

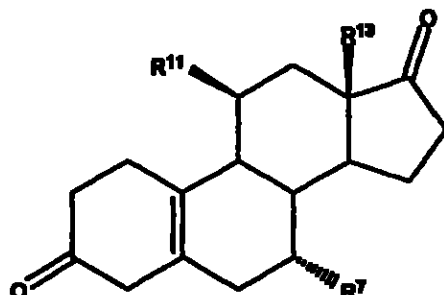
Para preparar los compuestos de la fórmula general 9 se reduce la estr-4-en-3,17-diona 5 para dar 17 β -hidroxí-estr-4-en-3-ona 9, por ejemplo, con un hidruro de boro

Los compuestos de la fórmula general 9 también pueden ser transformados en los respectivos 11 β -halogenestra-5(10)-enos 7 α -sustituídos



donde R⁷, R¹⁰, R¹¹ y R¹³ tienen los mismos significados que en la fórmula general 8,10,12. Para esto se isomerizan los compuestos de la fórmula general 9 por desplazamiento de la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$. Para proteger el grupo ceto-3, se forma primeramente un éter cíclico en posición-3. A continuación se isomeriza la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$, con lo cual se forma el 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituído mencionado anteriormente y luego se vuelve a separar el grupo protector.

Finalmente, a partir de los compuestos de la fórmula general 5 se pueden transformar los respectivos 11 β -halogenestra-5(10)-enos 7 α -sustituídos por isomerización de la unión doble Δ^4 en unión doble $\Delta^{5(10)}$



donde R^7 , R^{10} , R^{11} y R^{13} tienen los mismos significados que en la fórmula general 8,10,12. Para esto se isomerizan los compuestos de la fórmula general 5 por desplazamiento de la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$. Para proteger el grupo ceto-3, también en este caso se forma primeramente un éter cíclico en posición-3. A continuación se isomeriza la unión doble Δ^4 para obtener la unión doble $\Delta^{5(10)}$, con lo cual se forma el 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituído mencionado anteriormente y luego se vuelve a separar el grupo protector.

Todos los compuestos mencionados pueden seguir esterificándose o eterificándose, siempre que se encuentren presentes correspondientes grupos hidroxilo en la posición-3 o 17 β . Por ejemplo, el compuesto 9 puede ser transformado en un correspondiente 17 β -éter o 17 β -éster. Un compuesto preferido es 11 β -fluoro-17 β -(4-sulfamoylbenzoxi)-7 α -metilestr-4-en-3-

ona Como sustituyentes en el átomo de oxígeno ox1- de C¹⁷ se pueden usar básicamente los mismos radicales que se indican para R¹⁷

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8,10,12 son especialmente apropiados para preparar medicamentos De allí que la presente invención se relaciona también con el uso de los mencionados compuestos de la fórmula general 8,10,12 para preparar medicamentos y con preparaciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los mencionados compuestos de la fórmula general 8,10,12 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 10,12 de la invención son compuestos de fuerte efecto andrógeno, que no tienen los efectos secundarios descritos, por ejemplo, estimulación de la próstata (particularmente no produce hiperplasia prostática benigna) Los compuestos son fáciles de sintetizar Se ha demostrado que los compuestos de la fórmula general 10 o 12 de la invención no solamente pueden ser usados para la terapia de sustitución hormonal masculina, sino que estos compuestos también son apropiados, sin administración adicional de otras sustancias activas, como efectivos contraceptivos masculinos cuando se administran en dosis suficientes para reducir debidamente el nivel en sangre de LH, testosterona producida en el cuerpo y

FSH (hormona estimuladora del folículo) Esto se debe a que los 11 β -halogenesteroides de la invención inhiben la secreción de LH y FSH LH estimula las células Leydig, de modo que hay secreción de testosterona Si se mantiene bajo el nivel de LH en sangre, también baja la secreción de testosterona propia del cuerpo La testosterona es necesaria para la espermatogénesis, mientras que la FSH estimula las células germinales De allí que para una espermatogénesis efectiva es necesario un elevado nivel de FSH y LH en sangre, es decir que el nivel suficientemente elevado de LH en sangre provoca la secreción de testosterona, necesaria para la espermatogénesis

Dado que un tratamiento con los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos, sin sustancias activas adicionales esterilizantes puede permitir una efectiva contracepción masculina, es posible simplificar sustancialmente la administración de un medicamento apropiado y reducir notablemente los costos de su uso

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la invención también se pueden usar en combinación con un gestágeno para controlar la fertilidad masculina

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la invención también inhiben efectivamente la 5 α -reductasa y la 11-hidroxilasa esteroide [CYP11B (P450c11), G Zhang, W L Miller, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol 81, páginas 3254-3256 (1996)), de modo que por ejemplo, se evita selectivamente la estimulación de la próstata, por lo que estos compuestos presentan una cinética farmacológica mejorada. La inhibición de la 11-hidroxilasa provoca una menor desactivación de los compuestos andrógenos y una menor eliminación del cuerpo humano. A raíz de ello, la efectividad y la duración del efecto de estos compuestos resulta mejorada con respecto a los compuestos conocidos, particularmente después de aplicación oral.

Por las razones descritas precedentemente, estos compuestos son particularmente apropiados para su uso en el control de la fertilidad masculina y en la terapia de

sustitución de andrógeno y tienen menor tendencia a la reducción- 5α , con la posibilidad simultánea, de aromatizarse para dar esteroides estrógenos y tienen un efecto favorable sobre los lípidos del suero y el sistema nervioso central

El efecto andrógeno y la comprobación de que no se presentan los mencionados efectos secundarios se determinó para los compuestos de las fórmulas generales 10 y 12 en un ensayo de saco seminal. El efecto de los compuestos de la fórmula general 8 de la invención se examinó en un ensayo de crecimiento del útero por efecto del estrógeno. Los 11β -halogenesteroides $7\alpha,17\alpha$ -subsituídos de las fórmulas generales 10 o 12 o las preparaciones farmacéuticas de la invención que contienen estos compuestos, son muy apropiados para el tratamiento de hombre no estériles y básicamente también de mamíferos macho. Su uso para la contracepción masculina hace que las personas masculinas sean estériles sólo transitoriamente. Después de dejar de usar las sustancias activas de la invención o los respectivos preparados farmacéuticos recuperan su estado original, es decir que el hombre deja de ser estéril y la espermatogénesis tiene lugar nuevamente en la cantidad original. Para lograr un estado de esterilidad transitoria uniforme durante un período deseado, la administración de la sustancia activa o los preparados debe realizarse en forma continua, debiendo tomarse, según la forma de administración, diariamente o periódicamente a intervalos

breves o también más prolongados Después de la administración única o reiterada de la sustancia activa o del preparado, la persona masculina recuperará el estado no-estéril en forma paulatina, dependiendo el tiempo de recuperación de diferentes factores, por ejemplo, de la dosificación, de la constitución física de la persona y de la administración paralela de otros medicamentos

Si el fin de la aplicación es la contracepción, la dosis de los 11β -halogenesteroides $7\alpha,17\alpha$ -sustituidos debe ser suficientemente elevada para que el nivel de LH y FSH en sangre sea de max 2,5 I E /ml (I E Unidades Internacionales), particularmente de max 1,0 I E /ml, respectivamente y el de testosterona, de max 10 nmol/l, particularmente max 3 nmol/l

Si los 11β -halogenesteroides $7\alpha,17\alpha$ -sustituidos de la invención se desean usar para la HRT sin desear simultáneamente una contracepción, la dosis será menor Para este caso se requieren grados de efecto que permiten niveles de LH en sangre y FSH de 2,5 I E /ml y de más de 10 nmol/l para testosterona

Las dosis de los 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos de las fórmulas generales 10 o 12 de la invención que son necesarias para ajustar el nivel en sangre de LH, FSH y testosterona dependen de una multiplicidad de factores y por lo tanto, deben ser determinadas específicamente para cada

uso En primer lugar, la dosis depende naturalmente del tipo de terapia En el caso que los compuestos deban ser usados para la contracepción masculina, deben administrarse dosis sustancialmente más elevadas que cuando se usan para el tratamiento de reemplazo Por otra parte, la dosificación también depende del tipo de 11β -halogenesteroide $7\alpha,17\alpha$ -sustituido y de su biodisponibilidad Además, la forma de administración es esencial para la cantidad a administrara Finalmente, la dosis también depende de la constitución física del usuario y de otros factores, como p ej la administración paralela de otros medicamentos

Los compuestos pueden ser administrados por vía oral y parenteral, por ejemplo, i p (intraperitoneal), i v (intravenosa), i m (intramuscular) o percutánea Los compuestos también se pueden implantar en los tejido La cantidad de los compuestos a administrar puede variar dentro de un amplio espectro, siempre que se aplique una cantidad efectiva Según el estado a tratar y la forma de administración, la cantidad de los compuestos a administrar puede variar en un amplio rango En el humano, la dosis diaria es del rango de 0,1 a 100 mg La dosis diaria preferida para el humano es de 0,1 a 10 mg La duración de la aplicación depende del fin que se desea alcanzar

Para la administración se pueden usar cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, cremas, ungüentos

lociones, líquidos tales como jarabes, geles, líquidos inyectables, por ejemplo, para inyección i p -, i v -, i m - o percutánea, etc , liberando las diferentes formas de administración los compuestos de la invención en el cuerpo, según su tipo, en forma paulatina o todos juntos en un tiempo breve

Para la administración oral se usan cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y líquidos u otras formas de administración oral conocidas en forma de preparados farmacéuticos. En este caso, los medicamentos pueden formularse de manera tal que las sustancias activas sean liberadas en el cuerpo en un tiempo breve o bien tengan un efecto de depósito y se produzca una incorporación más prolongada, lenta y sostenida de sustancia activa. En el cuerpo. Las unidades de dosis pueden contener, además de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos, uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sustancias para ajustar la reología del medicamento, sustancias tensioactivas, activadores de disolución, microcápsulas, micropartículas, granulados, diluyentes, aglutinantes como almidón, azúcar, sorbita y gelatina, también sustancias de relleno como ácido silícico y talco, deslizantes, colorantes, aromatizantes y otras sustancias.

Los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la invención también pueden ser formulados particularmente en

forma de solución destinada a la administración oral y que además del 11 β -halogenesteroide activo contiene, como otros componentes, un aceite farmacéuticamente aceptables y/o una sustancia lipófila tensioactiva farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia hidrófila, tensioactiva farmacéuticamente aceptable y/o un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable Para esto nos remitimos además, a la WO-A-97/21440

Para lograr mejor biodisponibilidad del esteroide, los compuestos también pueden ser formulados en forma de clatratos de ciclodextrina Para esto, los compuestos se convierten con α -, β o γ -ciclodextrina o sus derivados

Si se usan cremas, ungüentos, lociones y líquidos de uso externo, estos deben ser tales que los compuestos de la invención sean incorporados en cantidad suficiente al cuerpo Estas formas de administración contienen sustancias auxiliares, por ejemplo, sustancias para ajustar la reología de los medicamentos, sustancias tensioactivas, conservantes, activantes de la disolución, diluyentes, sustancias para aumentar la capacidad de permeación de los esteroides de la invención a través de la piel, colorantes, aromatizantes, y sustancias protectoras de la piel tales como acondicionadores y reguladores de la humedad El medicamento puede contener, junto con los esteroides de la invención, también otras sustancias activas

Para la administración parenteral, las sustancias activas pueden estar disueltas o suspendidas en un diluyente fisiológicamente aceptable. El diluyente es muy frecuentemente un aceite con o sin adición de un activador de disolución, un tensioactivo, una sustancia que favorece la suspensión o un emulsionante. Son ejemplos de aceites utilizados: aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo. Para formular un preparado inyectable se puede usar cualquier vehículo líquido en el que se disuelvan o emulsionen los compuestos de la invención. Estos líquidos contienen frecuentemente también sustancias destinadas a regular la viscosidad, sustancias tensioactivas, conservantes, activadores de la disolución, diluyentes y otros aditivos con los cuales se ajuste isotónicamente la solución. Junto con los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos también se pueden administrar otras sustancias activas.

Los 11 β -halogenesteroides de la invención se pueden usar en forma de inyección de depósito o preparación para implante, por ejemplo, subcutánea, las que se pueden formular de manera tal que permitan una liberación retardada de la sustancia activa. Para ello se pueden aplicar técnicas conocidas, por ejemplo, depósitos que se disuelven paulatinamente o depósitos provistos de una membrana. Los implantes pueden contener materiales inertes tales como, por ejemplo, polímeros.

biodegradables, siliconas sintéticas, por ejemplo, caucho siliconado Para su administración percutánea, los 11 β -halogenesteroides de la invención pueden ser incluidos en por ejemplo un parche

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención

A Síntesis microbiológica

11 α -hidroxi-7 α -metil-estr-4-3,17-diona (Compuesto 4B)

EJEMPLO 1

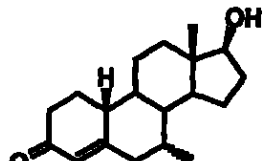
~~LA INVENCIÓN SE DESCRIBE EN EL ANEXO 1~~

Hidroxilación
microbiológica y
oxidación

Un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 1000 ml de una solución nutritiva de 3 % en peso glucosa, 1 % en peso agua de remojo de maíz, 0,2 % en peso NaNO₃, 0,1 % en peso KH₂PO₄, 0,2 % en peso K₂HPO₄, 0,05 % en peso KCl, 0,05 % en peso

MgSO₄·7H₂O y 0,002 % en peso FeSO₄·7H₂O (pH 6,0), esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C se inoculó con un cultivo de tubito inclinado de la cepa *Gnomonia cingulata* (CBS 15226) y se agitó durante 72 h a 28°C en un agitador rotativo a 165 rpm. Con este cultivo precursor se inoculó un fermentador de 20 litros que había sido alimentado con 19 litros de medio estéril de la misma composición final que la descrita para el cultivo precursor. Además, antes de esterilizar se agregó 1,0 ml aceite siliconado y 1,0 ml Synperonic (etoxilato de oxoalcohol) para combatir la formación de espuma. Después de una fase inicial de crecimiento de 12 h a 0,7 bar de presión positiva, una temperatura de 28°C, una aireación de 20 l/min y una agitación de 250 rpm se adicionó una solución de 4,0 g 17β-hidroxi-7α-metilestr-4-en-3-ona en 40 ml DMF. Se siguió agitando y aireando. Al cabo de 135 h se cosechó el caldo de cultivo y se extrajo durante 12 h con 10 l metilisobutilcetona y 5 h con 5 l metilisobutilcetona. Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta secar. El aceite siliconado se lavó con hexano. Después de cromatografía en gel de sílice con un gradiente de hexano y acetato de etilo se aislaron 1,64 g (39 %) 11α-hidroxi-7α-metilestr-4-en-3,17-diona.

EJEMPLO 2



Hidroxilación
microbiológica

Oxidación
microbiológica

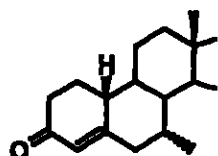
Un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 1000 ml de una solución nutriente de 3 % en peso glucosa, 1 % en peso agua de remojo de maíz, 0,2 % en peso NaNO_3 , 0,1 % en peso KH_2PO_4 , 0,2 % en peso K_2HPO_4 , 0,05 % en peso KCl , 0,05 % en peso $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y 0,002 % en peso $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (pH 6,0), esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C se inoculó con un cultivo en tubito inclinado de la cepa *Glomerella cingulata* (IFO 6425) y se agitó durante 72 h a 28°C en un agitador rotativo a 165 rpm. Con este cultivo precursor se inoculó un fermentador de 20 litros que había sido alimentado con 19 litros de medio estéril de la misma composición final que la descrita para el cultivo precursor. Además, antes de esterilizar se agregó 1,0 ml aceite siliconado y 1,0 ml Synperonic (etoxilato de oxoalcohol) para

combatir la formación de espuma Después de una fase inicial de crecimiento de 12 h a 0,7 bar de presión positiva, una temperatura de 28°C, una aireación de 10 l/min y una agitación de 350 rpm se adicionó una solución de 2,0 g 17β-hidroxi-7α-metilestr-4-en-3-ona en 30 ml DMF Se siguió agitando y aireando Al cabo de 19 h se cosechó el caldo de cultivo y se extrajo durante 16 h con 20 l metilisobutilcetona y 23 h con 20 l metilisobutilcetona Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta secar La mayor parte del residuo fue disuelto en metanol El aceite siliconado se separó por filtrado Se concentró y después de cromatografía en gel de sílice con una gradiente de diclorometano y acetona se aislaron 1,55 g (73 %) 11α-dihidroxi-7α-metilestr-4-en-3,17-ona Después de recristalización con acetona / diisopropiléter se obtuvieron 827 mg (39%) de cristales blancos con punto de fusión 163 °C y $[\alpha]_D = -16^\circ / \text{CHCl}_3, c = 0,501$

Un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 500 ml de una solución nutriente de 3 % en peso glucosa, 0,5 % en peso extracto de bacto-levadura, 0,1 % en peso peptona y 0,2 % en peso agua de remojo de maíz (pH 7,5), esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C se inoculó con cuatro crio-bolas de un cultivo de la cepa *Bacillus sphaericus* (ATCC 7055) y se agitó durante 24 h a 28°C en un agitador rotativo a 165 rpm Con este cultivo precursor se inoculó cada uno de cuatro matraces Erlenmeyer de 2 l que contenían medio estéril de la

misma composición final que la descrita para el cultivo precursor con 10% del caldo de cultivo Después de una fase inicial de crecimiento de 4 h a una temperatura de 28°C, en un agitador rotativo a 165 rpm se adicionó a cada matraz una solución de 50 mg 11 α ,17 β -dioxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona en 2,5 ml DMF Se siguió agitando otras 48 h Los caldos de cultivo reunidos se extrajeron 2 veces con 2 l metilisobutilcetona Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta secar Se obtuvieron 630 mg de un residuo oleoso cristalino Después de recristalización con acetona / diisopropiléter se obtuvieron 103 mg (49,1 %) de cristales amarillentos con punto de fusión 189 °C y $[\alpha]_D = +40,4^\circ / \text{CHCl}_3$, $c = 0,529$, (cristalización directa sin purificación cromatográfica previa)

EJEMPLO 3



Hidroxilación
microbiológica

Un matraz Erlenmeyer de 2 litros que contenía 500 ml de una solución nutriente de 3 % en peso glucosa, 1 % en peso agua de remojo de maíz, 0,2 % en peso NaNO_3 , 0,1 % en peso KH_2PO_4 ,

0,2 % en peso K_2HPO_4 , 0,05 % en peso KCl, 0,05 % en peso $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ y 0,002 % en peso $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (pH 6,0), esterilizada en autoclave durante 30 minutos a 121 °C se inoculó con un cultivo en tubito inclinado de la cepa *Aspergillus ochraceus* (CBS 13252) y se agitó durante 72 h a 28°C en un agitador rotativo a 165 rpm. Con este cultivo precursor se inoculó un fermentador de 10 litros que había sido alimentado con 9,5 litros de medio estéril de la misma composición final que la descrita para el cultivo precursor. Además, antes de esterilizar se agregó 0,5 ml aceite siliconado y 0,5 ml Synperonic para combatir la formación de espuma. Después de una fase inicial de crecimiento de 6 h a 0,7 bar de presión positiva, una temperatura de 28°C, una aireación de 5 l/min y una agitación de 350 rpm se adicionó una solución de 1,0 g 7α -metilestr-4-en-3,17-diona en 15 ml DMF. Se siguió agitando y aireando. Al cabo de 22 h se cosechó el caldo de cultivo y se extrajo dos veces durante 4 h con 7 l metilisobutilcetona. Las fases orgánicas reunidas se concentraron hasta secar. La mayor parte del residuo fue disuelto en metanol. El aceite siliconado se separó por filtrado. Se concentró y después de cromatografía en gel de sílice con una gradiente de diclorometano y acetona se aislaron 0,78 g (74 %) 11α -hidroxí- 7α -metilestr-4-en-3,17-diona. Después de recristalización con acetona / diisopropiléter se obtuvieron 311 mg (29,6%) de cristales blancos con punto de fusión 200 °C y $[\alpha]_D = +52^\circ$ ($CHCl_3$, $c = 0,5905$)

Procedimiento químico de preparaciónEJEMPLO 4Preparación de 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-onaa) 11 β -fluoro-7 α -metil-estr-4-en-3,17-diona

A una solución de 13,08 g 11 α -hidroxi-7 α -metil-estr-4-en-3-diona (preparada con la síntesis microbiológica de la invención [Parte A] en 250 ml tolueno y 18,2 ml 1,8-diazabicyclo[5,4]undec-7-eno se agregaron por gotas a 0 °C, 11,5 ml fluoruro del ácido perfluorobutan-1-sulfónico. Al cabo de 1 h se neutralizó con ácido clorhídrico 2M y se vertió sobre agua, se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró al vacío. Después de someter el producto bruto a cromatografía en gel de sílice con una gradiente de hexano / acetato de etilo se obtuvieron 8,7 g 11 β -fluoro-7 α -metil-estr-4-en-3,17-diona. Punto de fusión 101,4 °C, $[\alpha]_D$ +135,8° (CHCl₃)

b) 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona

Una solución de 8,7 g de 11 β -fluoro-7 α -metil-estr-4-en-3,17-diona en 148 ml tetrahidrofurano se mezcló por gotas a 0 °C con 29,5 ml tri-ter-butoxi hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano y se agitó 5,5 h a 0 °C. A continuación, se agregó ácido sulfúrico a 0 °C y la solución de reacción se vertió sobre agua helada, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de sodio, se

concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 5,8 g 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona, con punto de fusión 143-144 °C $[\alpha]_D = +89,0^\circ$ (CHCl₃)

EJEMPLO 5

Preparación de 11 β -fluoro-17 β -(4-sulfamoylbenzoxi)-7 α -metilestr-4-en-3-ona

Se mezcló una solución de 500 mg 11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona en 7,5 ml piridina, a temperatura ambiente con 750 mg ácido 4-sulfamoylbenzoico, 800 mg N,N-diciclohexilcarbodiimida y 125 mg ácido p-toluensulfónico y se agitó durante 8,5 h. Luego se vertió sobre solución de bicarbonato de sodio, se extrajo cuatro veces con diclorometano, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice con diclorometano / acetona. Se obtuvieron 302 mg 11 β -fluoro-17 β -(4-sulfamoylbenzoxi)-7 α -metilestr-4-en-3-ona con punto de fusión 232°C $[\alpha]_D = +100,5^\circ$ (CHCl₃)

EJEMPLO 6

Preparación de 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona

a) 11 β -fluoro-3-metoxi-7 α -metilestra-3,5-dien-17-ona

Se agitó una solución de 2 g 11 β -fluoro-7 α -metilestr-4-en-3,17-diona en 20 ml 2,2-dimetoxipropano con 200 mg tosilato de piridinio durante 6,5 h a 80°C. Luego se diluyó con acetato de

etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 2 g 11 β -fluoro-3-metoxi-7 α -metilestra-3,5-dien-17-ona.

b) 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona

Una solución de 9,17 g cer-III-cloruro en 60 ml tetrahydrofurano se mezcló por gotas a 0°C con 74,2 ml de una solución de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en tetrahydrofurano) y se agitó 1 h a 0°C. A continuación se agregó por gotas una solución de 2 g de la 11 β -fluoro-3-metoxi-7 α -metilestra-3,5-dien-17-ona bruta en 40 ml tetrahydrofurano y se agitó otras 3,5 h a 0°C. Para la preparación se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio, se vertió sobre agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico semiconcentrado, solución de bicarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 1,15 g 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona puro con punto de fusión 218-220°C $[\alpha]_D = +19,2^\circ$ (CHCl₃).

EJEMPLO 7

Preparación de 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona

a) 3,3-etandiildioxi-17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestr-5(10)-en-17 β -ol

Una solución de 700 mg 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona en 7 ml diclorometano y 4,7 ml etilenglicol se agitaron durante 6,5 h a temperatura ambiente con 2,3 ml trimetilortoformiato y 30 mg hidrato de ácido p-toluensulfónico. Luego se vertió sobre solución de bicarbonato de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 205 mg 3,3-etandiildioxi-17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestr-5(10)-en-17 β -ol.

b) 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona

Una solución de 205 mg 3,3-etandiildioxi-17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestr-5(10)-en-17 β -ol en 27 ml metanol y 3,6 ml agua se agitaron con 361 mg ácido oxálico durante 24 h a temperatura ambiente. Luego se vertió sobre solución de bicarbonato de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 95 mg 17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxi-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona con punto de fusión 112-114°C.

EJEMPLO 8

Preparación de 17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)trien-3,17 β -diol

a) 11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona

Una solución de 500 mg 11 β -fluoro-7 α -metilestr-4-en-3,17-diona en 16,5 ml acetonitrilo se agitaron con 400 mg bromuro de cobre-II durante 6,5 h a 25°C. Luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio y de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice con hexano / acetona. Se obtuvieron 280 mg 11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona puro con punto de fusión 185-186°C.

b) 17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

Una suspensión de 2,03 g cer-III-cloruro en 7,5 ml tetrahidrofurano se mezcló por gotas a 0°C con 16,5 ml de una solución de bromuro de etinilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano) y se agitó durante 0,5 h a 0°C. A continuación se adicionó por gotas una solución de 280 mg 11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 2,8 ml tetrahidrofurano y se agitó otras 3,5 h a 0°C. Para la preparación se agregó una solución saturada de cloruro de amonio, se vertió sobre agua, se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se lavó a neutro, se secó sobre sulfato de

sodio, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice con hexano / acetato de etilo

Se obtuvieron 220 mg 17α -etinil- 11β -fluoro- 7α -metilestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol con punto de fusión 115-117°C

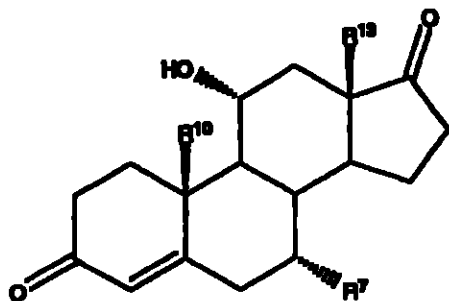
R

05/15699

~~202~~
47
202

REIVINDICACIONES

1 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hidroxiesteroideos 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

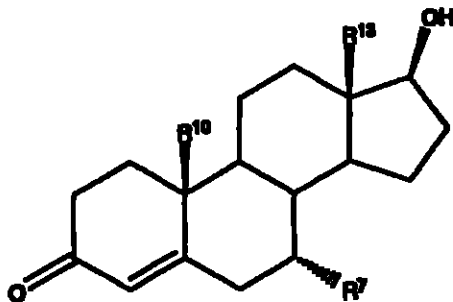
R^7 es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{13} es metilo o etilo,

donde un esteroide 7α -sustituído de la fórmula general 3,A

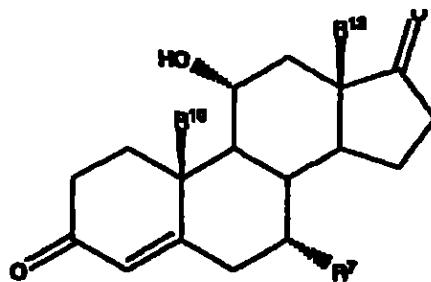


3,A

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen el mismo significado que se indicó anteriormente, se hidroxila y oxida usando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp* y *Rhizopus sp*

2 Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Aspergillus awamori*, *Aspergillus fischeri*, *Aspergillus malignus*, *Aspergillus niger*, *Beauveria hassiana*, *Glomerella cingulata*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica* y *Rhizopus stolonifer*

3 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hydroxiesteroides 7α -sustituídos de la fórmula general 4,B



4,B

donde

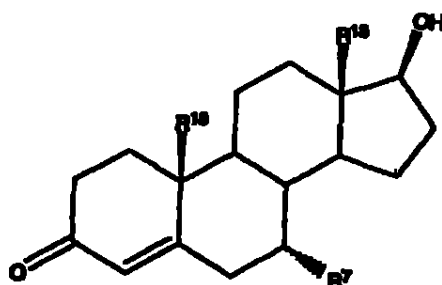
R^7 es el grupo P-Q, en el cual

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede estar en posición α o β y ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{13} es metilo o etilo,

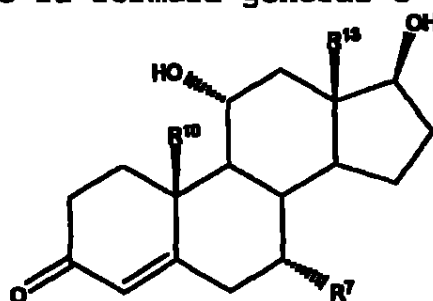
donde un esteroide 7 α -sustituido de la fórmula general 3,A



3,A

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente,

en un primer paso del procedimiento microbiológico se hidroxila en la posición 11 α -, usando un primer microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Aspergillus sp*, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Metarrhizium sp*, *Nigrospora sp*, *Rhizopus sp* y *Verticillium sp*, formándose un 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituido de la fórmula general C



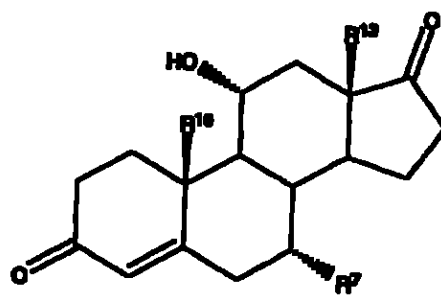
C

donde R^7 , R^{10} y R^{13} tienen los mismos significados indicados anteriormente, y el 11α -hidroxiesteroide 7α -sustituido de la fórmula general C que se forma se oxida luego en un segundo paso del procedimiento microbiológico utilizando un segundo microorganismo, seleccionado del grupo que comprende *Bacillus sp*, *Mycobacterium sp*, *Nocardia sp* y *Pseudomonas sp*, con lo cual se forma el esteroide 7α -sustituido de la fórmula general 4,B

4 Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el primer microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Aspergillus malignus*, *Aspergillus melleus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Beauveria bassiana*, *Gibberella fujikuroi*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Metarrhizium anisopliae*, *Nigrospora sphaerica*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus stolonifer* y *Verticillium dahliae*

5 Procedimiento según una de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque, el segundo microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Bacillus lactimorbus*, *Bacillus sphaericus*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium smegmatis*, *Nocardia corallina*, *Nocardia globerula*, *Nocardia minima*, *Nocardia restrictus*, *Nocardia rubropertincta*, *Nocardia salmonicolor* y *Pseudomonas testosteroni*

6 Procedimiento microbiológico para preparar 11α -hidroxiesteroideos 7α -sustituidos de la fórmula general 4,B



4.B

donde

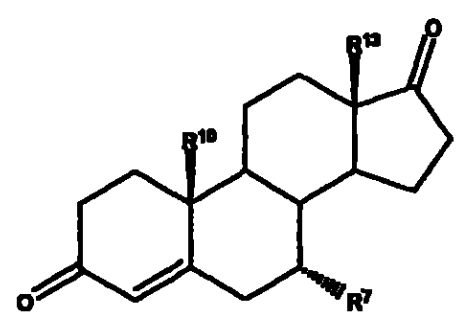
R^7 es un grupo P-Q donde

P es un alquileo- C_1-C_4 y Q es un hidrógeno, alquilo- C_1-C_4 o fluoralquilo- C_1-C_4 y el grupo P-Q está unido a través de P con la estructura básica esteroide,

R^{10} puede ser H, CH_3 o CF_3 , y

R^{12} es metilo o etilo,

donde el esteroide 7 α -sustituido de la fórmula general D



D

donde R^7 , R^{10} y R^{12} tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente,

se hidroxila usando un microorganismo, seleccionado del grupo que comprende, *Beauveria sp*, *Gibberella sp*, *Glomerella sp*, *Gnomonia sp*, *Haplosporella sp*, *Helicostilum sp*, *Nigrospora sp* y *Syncephalastrum sp*

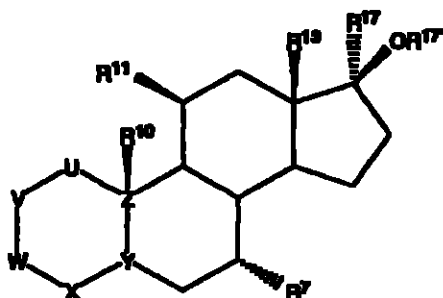
7 Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque, el microorganismo se selecciona del grupo que comprende *Beauveria bassiana*, *Curvularia lunata*, *Gibberella zeae*, *Glomerella cingulata*, *Glomerella fusaroides*, *Gnomonia cingulata*, *Haplosporella hesperedica*, *Helicostilum piriformae*, *Nigrospora sphaedca*, *Rhizopus oryzae* y *Syncephalastrum racemosum*

8 Procedimiento microbiológico según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, R^7 es CH_3

9 Procedimiento microbiológico según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque, R^{10} es H

10 Procedimiento microbiológico según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque, R^{13} es CH_3

11 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 8,10,12



8,10,12

donde

U-V-W-X Y-Z es una estructura de anillo $C^1-C^2-C^3-C^4 = C^5-C^{10}$, $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5 = C^{10}$ o $C^1-C^2-C^3-C^4-C^5-C^{10}$, donde en este caso un grupo oxo (=O) está unido a W (=C³) o es la estructura de anillo $C^1=C^2-C^3=C^4-C^5=C^6$, donde en este caso el radical OR³ está unido a W (= C³),

R³ es H, alquilo-C₁-C₄, alcanilo-C₁-C₄ o un éster cíclico C₃-C₇ con el átomo de O del radical OR³,

R⁷ es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo-C₁-C₄ y Q es un hidrógeno, un alquilo-C₁-C₄ o un fluoralquilo-C₁-C₄ y el grupo P-Q está unido a través de P a la estructura básica esteroide,

R¹⁰ puede estar en posición α o β y es H, CH₃ o CF₃ y solamente está presente cuando X Y-Z no es C⁴-C⁵=C¹⁰,

R¹¹ es un halógeno,

R¹³ es metilo o etilo,

R¹⁷ es H, alquilo-C₁-C₁₈, alquilo-C₁-C₁₈ alicíclico, alqueno-C₁-C₁₈, alqueno-C₁-C₁₈ alicíclico, alquino-C₁-C₁₈, alquilarilo-C₁-C₁₈, alquilenitrilo-C₁-C₈ o es el grupo P-Q, donde el grupo P-Q tiene el significado indicado más arriba,

R¹⁷ es H, alquilo-C₁-C₁₈, alquilo-C₁-C₁₈ alicíclico, alqueno-C₁-C₁₈, alqueno-C₁-C₁₈ alicíclico, alquino-C₁-C₁₈ o alquilarilo-C₁-C₁₈, donde R¹⁷ también puede estar unido al grupo 17 β -oxi a través de un grupo ceto, y donde R¹⁷ también puede estar adicionalmente sustituido con uno o varios grupos NR¹⁸R¹⁹

o con uno o varios grupos SO_xR^{20} , donde $x = 0, 1$ o 2 y R^{18} , R^{19} y R^{20} pueden tener, independientemente entre sí, el mismo significado que R^{17} ,

y sus sales de adición, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables,

12 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según la reivindicación 11, caracterizados porque, U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{=C}^5\text{-C}^{10}$ o $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{-C}^5\text{=C}^{10}$ o $\text{C}^1\text{=C}^2\text{-C}^3\text{=C}^4\text{-C}^5\text{=C}^{10}$

13 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 y 12, caracterizados porque, R^1 es H

14 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizados porque, R^7 es CH_3

15 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizados porque, R^{11} es flúor

16 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizados porque, R^{13} es CH_3

17 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizados porque, R^{17} es H, CH_3 , alquínilo- C_{1-18} , CH_2CN o CF_3

18 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 17, caracterizados porque, R^{17} es etínilo

19 11β -halogenesteroides $7\alpha, 17\alpha$ -sustituidos según una de las reivindicaciones 11 a 18, caracterizados porque, R^{17} es H

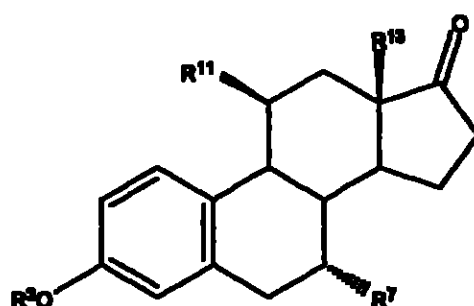
20 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos según una de las reivindicaciones 11 a 19, específicamente

17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-4-en-3-ona

17 α -etinil-11 β -fluoro-17 β -hidroxí-7 α -metilestr-5(10)-en-3-ona

17 α -etinil-11 β -fluoro-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

21 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituídos de la fórmula general 6



6

donde

R³ es H, alquilo-C₁₋₄, alcanolio- C₁₋₄ o es un éter-C₃₋₇ cíclico con el átomo de O del radical OR³,

R⁷ es el grupo P-Q, donde

P es un alquileo-C₁₋₄ y Q es un hidrógeno, es alquilo-C₁₋₄ o fluoralquilo-C₁₋₄ y el grupo P-Q está unido a la estructura básica esteroide a través de P,

R¹¹ es halógeno,

R¹³ es metilo o etilo

y sus sales de adición, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables

22 11 β -halogenestra-1,3,5(10)-trienos 7 α -sustituídos según la reivindicación 21, específicamente

11 β -fluoro-3-hidroxi-7 α -metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona

23 Procedimiento para preparar 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 10 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴=C⁵-C¹⁰, que consta de los siguientes pasos

- sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11 α -hidroxisteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B,
- transformación del 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituído así obtenido con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C¹⁷ de la estructura del anillo, para obtener el 11 β -halogenesteroide 7 α 17 α -sustituído de la fórmula general 10

24 Procedimiento para preparar 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituídos de la fórmula general 12 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰, con los siguientes pasos

- Sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11 α -hidroxisteroide 7 α -sustituído de la fórmula general 4,B,

- Transformación del 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituido con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C¹⁷ de la estructura del anillo, para obtener el 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituido de la fórmula general 10,

- Isomerización del 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituido de la fórmula general 10 para dar el respectivo isómero de la fórmula general 12, donde

U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹-C²-C³-C⁴-C⁵=C¹⁰

25 Procedimiento para preparar 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8 según una de las reivindicaciones 11 a 20, donde U-V-W-X-Y-Z es la estructura de anillo C¹=C²-C³=C⁴-C⁵=C⁶, con los siguientes pasos

- Sustitución nucleófila con un reactivo de halodehidroxilación en la posición-11 de un 11 α -hidroxiesteroide 7 α -sustituido de la fórmula general 4,B,

- Oxidación del 11 β -halogenesteroide 7 α -sustituido así formado para obtener estra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituido de la fórmula general 6, según una de las reivindicaciones 17 y 18,

- Transformación del estra-1,3,5(10)-trieno 7 α -sustituido de la fórmula general 6 con un medio de alquilación, selectivamente en el átomo C¹⁷ de la estructura de anillo, para obtener 11 β -halogenesteroide 7 α ,17 α -sustituido de la fórmula general 8

26 Uso de los 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituidos de la fórmula general 8,10,12 según una de las reivindicaciones 11 a 20 para preparar medicamentos

27 Preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un 11 β -halogenesteroides 7 α ,17 α -sustituido de la fórmula general 8, 10,12 según una de las reivindicaciones 11 a 20 y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable

PATENT COOPERATION TREATY

214

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

to:

SCHIRING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

29. Aug. 2003

AB
FK

Date of mailing (day/month/year)

21 August 2003 (21.08.03)

Applicant's or agent's file reference

52299AWC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/T 003/08111 ✓

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

SCHIRING AKTIENGESELLSCHAFT (for all designated States except US)
ZORN, Ludwig et al (for US)

International filing date

24 July 2003 (24.07.03)

Priority date(s) claimed

24 July 2002 (24.07.02)

14 August 2002 (14.08.02)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau

12 August 2003 (12.08.03)

List of designated Offices:

AP, AU, GM, KL, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UC, ZM, ZW
LA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA: BI, BJ, CI, CG, CO, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NI, SN, TD, TG
National: AF, AG, AI, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, FI, GB, GD, GL, GU, GM, HR, HU, ID, IE, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LI, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 338.89.76

Authorized officer:

Silvie STENDER

Telephone No. (41 22) 338 9926

Form PCT/IB/301 (April 2002)

005815073

215

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 AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellderstrasse 178
13342 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 21 de agosto de 2003 (21 08 2003)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente 52299AWO	Solicitud Internacional N° PCT/EP 2003/08111

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 excepto US)
ZORN, Ludwig et al (para US)

Fecha de recepción	24 de julio de 2003 (24 07 03)
Fecha de prioridad reivindicada	24 de julio de 2002 (24 07 02)
	14 de agosto de 2002 (14 08 02)
Fecha de recepción de la copia registrada por La Oficina Internacional	12 de agosto de 2003 (12 08 03)

Lista de Oficinas designadas

AP GH GM KE LS MW, ME, SD, SL SE TE UG XM 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 DE EC EE, ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN,
IS JP KE, KG, KP KR KZ LC LR LS, LT LU LV MA MD NG MK MN NW
MX, ME NI NO NZ OM PG PH, PL PT RO RU SC SD SE SG, SK SL SY TJ
TN TW TR, TT, TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

La Oficina Internacional de WIPO 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Suiza	Funcionario autorizado Silvie STENDER
Facsimil N° (41-22) 338.89 75	Teléfono N° (41-22) 338 9926

Formulario PCT/IB/301 (abril 2002)

005842692

PATENT COOPERATION TREATY

216

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year) 03 March 2004 (03 03 2004)	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 24 July 2003 (24.07 2003) Priority date (day/month/year) 24 July 2002 (24.07 2002)
Applicant's or agent's file reference 52299AWO	
International application No. PCT/EP2003/008111	
International publication date (day/month/year) 05 February 2004 (05 02 2004)	
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al	

- 1 By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
2. (if applicable) The letters "NR" appearing in the right hand column denotes a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17 1(a) or (b). Where, under Rule 17 1(a) the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (if applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17 1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17 1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17 1(a) or (b) the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17 1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
24 July 2002 (24 07 2002)	102 33 723 3	DE	27 Octo 2003 (27 10 2003)
14 Augu 2002 (14 08 2002)	60/402,953	US	04 Deco 2003 (04 12 2003)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No (41 22) 338.89.75	Authorized officer A ZOLTANSKI (Fax 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8608
---	---

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al
envío o transmisión del
Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT sección 411)

A

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
MueUlerstrasse 178
13342 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 03 de marzo de 2004 (03 03 2004)	
Referencia del solicitante o del agente: 52299AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N° PCT/EP 2003/008111	Fecha de presentación (día/mes/año): 24 de julio de 2003 (24 07 2003)
Fecha de publicación internacional (día/mes/año) Aún sin publicar	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24 de julio de 2002 (24 07 2002)
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al	

- Por medio de esta formulario, que reemplaza cualquier notificación concerniente a envío o transmisión de documentos de prioridad realizada previamente se notifica al solicitante de la fecha de recepción por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) cuya prioridad es reclamada. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido al Organismo Internacional en cumplimiento de la PCT 17 1(a) o (b).
- (al corresponde) Las letras NR que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que, en la fecha de envío de este formulario, aún no ha sido recibido por la Oficina Internacional según la regla 17 1 (a) o (b). Cuando, según la regla 17 1(a), el documento de prioridad debe ser enviado por el solicitante a la Oficina receptora o al Organismo Internacional pero el solicitante no realizó el envío del documento de prioridad en el plazo correspondiente a tal regla el solicitante debe dirigir su atención a la regla 17 1(c), la que establece que ninguna Oficina designada no debe hacer caso omiso de la reivindicación de prioridad concerniente antes de dar al solicitante una oportunidad antes de entrar en la fase nacional de suministrar el documento de prioridad dentro de un plazo razonable con las circunstancias.
- (al corresponde) Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción en la columna de la derecha denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional que no cumple con la regla 17 1(a) o (b) (el documento de prioridad fue recibido después del plazo prescrito en la regla 17 1(a) o el requerimiento de preparar y transmitir el documento de prioridad fue suministrado a la Oficina receptora luego del plazo aplicable según la regla 17 1(b). Sin embargo en tanto el documento de prioridad no es suministrado en conformidad con la regla 17 1(a) o (b), el Organismo Internacional no transmitirá un copia del documento a las oficinas designadas para su consideración. En caso de que la Oficina designada no acepte tal copia como documento de prioridad la regla 17 1(c), establece que un organismo no designado debe pesar 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.

Fecha de Prioridad	Solicitud de Prioridad	País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT	Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad
24 de julio de 2002 (24 07 2002)	102 33 723 3	DE	27 de octubre de 2003 (27 10 2003)
14 de agosto de 2002 (14 08 2002)	60/402 953	US	04 de diciembre de 2003 (04 12 2003)

La Oficina Internacional de WIPO 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Suiza	Funcionario autorizado: A. SOLTYANSKI (Fax 338 89 75)
Facsimil N° (41-22) 338-7080 Formulario PCT/IB/304 (ene 2004)	Teléfono N° (41-22) 338 8608

006129772

CORRECTED VERSIONS OF PAMPHLETS (Continued)**VERSIONS CORRIGÉES DE BROCHURES (Suite)**

International Publication Numbers Numéros de publication internationale	International Application Numbers Numéros des demandes internationales	Corrections
WO 2004/009039	PCT/EP2003/007618	due to a scanning error during the technical preparations for international publication, replace all pages (including front page) by correct pages (58 pages) en raison d'une erreur de numérotation survenue lors de la préparation technique en vue de la publication internationale, remplacer toutes les pages (page de couverture incluse) par les pages correctes (58 pages)
WO 2004/009954	PCT/EP2003/007614	due to a scanning error during the technical preparations for international publication, replace all pages (including front page) by correct pages (24 pages) en raison d'une erreur de numérotation survenue lors de la préparation technique en vue de la publication internationale, remplacer toutes les pages (page de couverture incluse) par les pages correctes (24 pages)
WO 2004/011145	PCT/US2003/023426	pages 1/5-5/5 drawings, replaced by new pages 1/5-5/5 due to late transmittal by the receiving Office pages 1/5-5/5 dessins remplacés par de nouvelles pages 1/5-5/5 en raison de la transmission tardive par l'office récepteur
WO 2004/011663	PCT/EP2003/008111	pages 6, 11 34, 35, 38, 39 42 description, replaced by new pages 6, 11 34 35 38, 39 42 after rectification of obvious errors authorized by the International Search Authority pages 6 11 34, 35, 38, 39 42, description, remplacées par de nouvelles pages 6, 11 34, 35 38, 39 42, après rectification d'erreurs évidentes autorisée par l'administration chargée de la recherche internationale
WO 2004/016290	PCT/US2003/025903	pages 1/14 14/14 drawings, replaced by new pages 1/7 7/7 due to late transmittal by the receiving Office pages 1/14 - 14/14, dessins, remplacés par de nouvelles pages 1/7 7/7 en raison de la transmission tardive par l'office récepteur
WO 2004/016469	PCT/US2003/025902	pages 1/1 1/6, drawings, replaced by new pages 1/5 5/5 due to late transmittal by the receiving Office pages 1/1 1/6 dessins, remplacés par de nouvelles pages 1/5 5/5 en raison de la transmission tardive par l'office récepteur
WO 2004/017685	PCT/UA2003/000015	pages 2/9 3/9 4/9 drawings, added pages 2/9, 3/9 4/9 dessins, ajoutées
WO 2004/019074	PCT/US2003/026105	pages 1/6 6/6, drawings, replaced by new pages 1/6 6/6; due to late transmittal by the receiving Office pages 1/6 6/6 dessins, remplacés par de nouvelles pages 1/6 6/6; en raison de la transmission tardive par l'office récepteur
WO 2004/019234	PCT/US2003/026528	pages 1/3-3/3 drawings, replaced by new pages 1/3-3/3 due to late transmittal by the receiving Office pages 1/3-3/3 dessins remplacés par de nouvelles pages 1/3-3/3 en raison de la transmission tardive par l'office récepteur
WO 2004/019443	PCT/US2003/026226	pages 1/23-23/23 drawings, replaced by new pages 1/22-22/22; due to late transmittal by the receiving Office pages 1/23-23/23 dessins, remplacés par de nouvelles pages 1/22-22/22; en raison de la transmission tardive par l'office récepteur
WO 2004/019458	PCT/US2003/026106	pages 1/2 2/2, drawings, replaced by new pages 1/2 2/2 due to late transmittal by the receiving Office pages 1/2 2/2 dessins, remplacés par de nouvelles pages 1/2 2/2 en raison de la transmission tardive par l'office récepteur

(Continued on the following page)

(Suite sur la page suivante)

PATENT COOPERATION TREATY

2/9

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Muellerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year)

03 March 2004 (03 03 2004)

Applicant's or agent's file reference

52299AWO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2003/008111

International filing date (day/month/year)

24 July 2003 (24 07 2003)

1 The following indications appeared on record concerning

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NUBBEMEYER, Reinhard
Am Springbruch 11
13469 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2 The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NUBBEMEYER, Reinhard
Wilhelmstr 9
13467 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3 Further observations, if necessary

4 A copy of this notification has been sent to

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 338.89.75

Authorized officer

A ZOLTANSKI (Fax , 338 89 75)

Telephone No. (41 22) 338 8808

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT Notificación de registro de una modificación (regla PCT 92bis 1 e Instrucciones Administrativas sección 422)		A. SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Corporate Patents Müllerstrasse 178 13342 Berlin Alemania	
Fecha de envío (día/mes/año): 03 de marzo de 2004 (03 03 2004)			
Referencia del solicitante o del agente 52289AWO		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Solicitud Internacional N° PCT/EP 2003/008111		Fecha de presentación (día/mes/año) 24 de julio de 2003 (24 07 03)	
1 Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a ☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común			
Nombre y dirección NUBBEMEYER Reinhard Am Springbruch 11 13469 Berlin Alemania		Pais de Nacionalidad DE	Pais de Residencia DE
		Teléfono N°	
		Facsimil N°	
		Telex N°	
2 La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación concerniente a ☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia			
Nombre y dirección NUBBEMEYER Reinhard Wilhelmstr 9 13467 Berlin Alemania		Pais de Nacionalidad DE	Pais de Residencia De
		Teléfono N°	
		Facsimil N°	
		Telex N°	
3 Otras observaciones si son necesarias <i>La republicación de la patente se hará lo más pronto posible (manuscrito)</i>			
4 Se envía una copia de esta notificación a ☒ la Oficina receptora ☐ las Oficinas concernientes designadas ☒ el Organismo de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas concernientes seleccionadas ☒ el Organismo del Examen Preliminar Internacional ☐ otros			
La Oficina Internacional de WIPO 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Suiza Facsimil N° (41-22) 338 89 75		Funcionario autorizado: A. ZOLTANSKI (Fax) Teléfono N° (41-22) 338 8808	

221

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03815699 00000000

Folios 228

Fecha (AÑO) 2005-02-21 15:41:29

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	(✓)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
Descripción de la invención	()	(✓)
Dibujos de ser estos pertinentes. ✓	()	(✓)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	(✓)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Claudia M. Neva

Fecha

Folio 222

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
GUSTAVO HOLLMANN
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N°

10500

12591

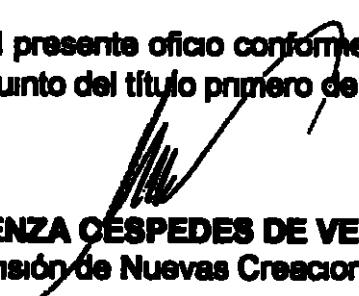
ASUNTO.	Radicación N°	05-15699
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/008111
	Fecha inicio fase nacional	24/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486)

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 Unica 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, 15 ABR 2005.

202027

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