

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-112551

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO. D-HOMO-17-CLORO-16(17)ENO ESTEROIDES

SOLICITANTE SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

COTJ 62/00 , AGIK 31/565, AGIP 5/26

DIRECCIÓN MULLERSTRASSE 178 13353, BERLIN, ALEMANIA

APODERADO J IAN RAISBECK

BOGOTÁ 3 de Noviembre de 2006

P2006/000244

55

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

08/11/06

1

SOLICITUD DE

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección Müllerstrasse 178, 13353, Berlin
Alemania

Nacionalidad o Domicilio ALEMANA

Lugar de Constitución ALEMANIA

Teléfono _____

Fax _____

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Numero _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre J IAN RAISBECK

Dirección World Trade Center Torre A,
Calle 100 No 8A-37 Piso 10

Telefono 601-7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Numero 79 376 996 Btá
TP 135 799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre VER PAGINA ADJUNTA

RING, Sven

Dirección VER PAGINA ADJUNTA

WIRWA, Ralf

KAUFMANN, Gunter

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/003792

Fecha Abril 7, 2005

Publicación Internacional No WO 2005/097819

Fecha Octubre 20, 2005

6

Título (54) D-HOMO-17-CLORO-16(17)ENO ESTEROIDES

7

Clasificación Internacional (51) C07J 63/00, A61K 31/565, A61P 5/26

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Abril 8, 2004

(31) Numero de Solicitud

10 2004 018 441 0

9

Comprobante de pago No 06 - 84 312

Fecha Octubre 31, 2006

10

ANEX S☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso Ver expediente No 05-119 657 Adjunto copia simple

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

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

☒

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

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

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

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

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

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE J. IAN RAISBECK

FIRMA

C C 79 376 996 Bt4 T P 135 799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/003792

RING, Sven
Ziegenhainer Oberweg 3
07749 Jena, Alemania
de nacionalidad alemana

WYRWA, Ralf
Burgstrasse 47
07751 Rothenstein, Alemania
de nacionalidad alemana

KAUFMANN, Günter
Schillbachstrasse 41
07743 Jena, Alemania
de nacionalidad alemana



4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-112551-00000-0000
Pag 2008-11-03 17:39:23 Dep 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTEYII
Cv 379 FABERACIONALI
Act 111 PRESENTACION Folios. 126

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 000176609-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 84 312
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52.98875	31/10/2006	3,704 000 00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463 000 00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No



ACTUACION NOTARIAL



[Handwritten signature]

Nº 004947041

1 FOLIO 189 - PRIMERA COPIA - ESCRITURA NÚMERO CUARENTA Y
2 CINCO - SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER MESSERER, Gerardo a
3 favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro - En la Ciudad Autónoma de Buenos
4 Aires Capital de la Republica Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO ante mi María Silvina Insarte, Escribana Autorizada titular del
6 Registro Notarial numero 1788, COMPARECE Gerardo MESSERER, argentino
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana Reynolds titular del
8 Documento Nacional de Identidad numero 13 782 654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N Alem 1134, Piso 10º, de esta Ciudad persona capaz y de mi
10 conocimiento personal, doy fe - INTERVIENE por su propio derecho - Y
11 EXPRESA PRIMERO Que la Sociedad "SCHIERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT" con domicilio en Müllerstraße 178, 13153 Berlin,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura numero 44, de fecha 22 de Junio de 2005, otorgada ante mí al
15 folio 186, protocolo corriente, de este Registro Notarial a mi cargo fue incorporado y
16 transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo
17 pertinente transcribiré en la presente - SEGUNDO Manifiesta bajo juramento que el
18 referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido
19 revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes - TERCERO En
20 consecuencia DICE Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE
21 PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de CARLOS REINALDO
OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK al solo y unico objeto de que el nombre y
representación de la Sociedad "SCHIERING AKTIENGESELLSCHAFT" y
actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y noticen los



004947041

actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo el que
transcripto en lo pertinente dice "FOLIO 186 - PRIMERA COPIA - ESCRITURA
NUMERO CUARENTA Y CUATRO - - En la Ciudad Autónoma de Buenos
Aires, Capital de la República Argentina, el día VEINTIDÓS de JUNIO del año DOS
MIL CINCO, ante mí , Escribana Autorizante, , COMPARECE Gerardo
MESSERER, argentino, mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ana
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad numero 13 782 654 con
domicilio especial en la Avenida Leandro N Alem 1134, Piso 10º, de esta Ciudad,
persona capaz y de mi conocimiento personal, doy fe - INTERVIENE por su propio
derecho Y EXPRESA Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo, del
PODER que le fuera conferido a su favor el día 7 de abril de 2005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHIERING AKTIENGESSELLSCHAFT", con domicilio
en Möllerstraße 178, 13353 Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde el
requiriente bajo juramento - Yo, la Autorizante, hago constar a) Que el instrumento de
poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita el compareciente, se
encuentra extendido en idioma castellano certificadas las firmas por notario en
idioma alemán, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de
La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por
la Traductora Pública Laura Thieberger - b) Que el requirente tiene interés legítimo en
su solicitud - En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del
instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el
que agrego a la presente y transcripto dice "MOELLER & CO (sigue texto en idioma
extranjero) - Poder Los abajo firmante/s Schiering Aktiengesellschaft Möllerstraße 178
13353 Berlin Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



ACTUACION NOTARIAL



[Handwritten signature]

N.º 004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para reabrir de las
 2 autoridades , sud y centroamericanas que correspondan, la obtención de patentes,
 3 de invención el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de
 4 propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto lo faculta para llevar a
 5 cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado
 6 presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declamaciones,
 7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones solicitar
 8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
 9 cumulo fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden Por
 10 otra parte, le confiere mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar
 11 y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro
 12 tuvieran en , en Sudamerica, Centroamerica , con motivo de su nombre, marcas
 13 de fábrica o de comercio patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de
 14 propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo promover
 15 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales civiles o comerciales
 16 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
 17 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por
 18 oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados defender el
 19 nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o
 20 nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad Al efecto,
 21 podrá presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante
 22 cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demas justificativos
 23 rendir pruebas de cualquier especie pedir nombramientos de peritos pedir y absolver
 24 posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar
 25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciars, exigir y dar



004947042

cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percutir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrá asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y
firmado en Berlín, 2005-04-07 Schering Aktiengesellschaft Corporate Patents ppa
ppa. Hay dos firmas ilegibles Dr. Thomas Seuß Dr. Walter Klose" - ES COPIA FIEL
doy fe. - En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el
poder, en idioma alemán, efectuada por el Notario de Alemania, Dimitri Reimpen y en
hoja siguiente consta la legalización de la firma y sello del mencionado notario, en
idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961) doy fe. - A continuación sigue la referida traducción de lo pertinente al idioma
nacional la que transcriba textualmente dice "TRADUCCION PUBLICA (A
continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Schering
Aktiengesellschaft" de Berlín Alemania, redactado en idioma nacional, aparecen los
siguientes textos que traducidos dicen) - La versión en inglés es para su información
únicamente. - Registro de Actas Nº R 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones Mi
preguntado, que si existe alguna disposición previa en el sentido de dicha Norma, fue
contestada negativamente - Certifico la autenticidad de las firmas trazadas ante mí por
los siguientes - Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y del Dr.
Thomas Seuß, que nació el 17 de septiembre de 1963, ambos de mi personal
conocimiento ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 -
Al mismo tiempo doy fe en base a que tuve a la vista en el día de hoy las Actas del
Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de



ACTUACION NOTARIAL

N 004947043

1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Senas están autorizados en su carácter de
2 Mandatarios a representar a la Sociedad "Schering Aktiengesellschaft" de Berlín -
3 Berlín, 7 de abril de 2005 - (Firma ilegible del Escribano, liquidación de derechos y
4 sello en oblea aplicado sobre precinto) TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA DE
5 CHARLOTTENBURG - BERLÍN - APOSTILLA - (Convención de La Haya del 5 de
6 octubre de 1961) - País República Federal de Alemania - Este Instrumento público fue
7 firmado por Dimitri Rempen, actuando en carácter de Escribano y lleva el sello del
8 Escribano - Certificado en Berlín, el 28 de abril de 2005 por el Presidente del Tribunal
9 Regional de Berlín con el N° 9101 a E- F 1927/2005 - Sello (Hay un sello en oblea
10 sobre precinto) PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE BERLÍN - El
11 Funcionario autorizado (Firmado y aclarado) Bünning - Juez Principal del Tribunal
12 Regional - ES TRADUCCION FIEL de las partes pertinentes del documento de
13 referencia, que en los idiomas alemán e inglés, he leído y he verificado al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005 - Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice "Laure Thieberger Matrícula de Traductores Alemán- Francés Tomo II
16 Folio 254 (Cap) Tomo III - 98- (La Plata) Inglés Tomo III - Folio 14 (Cap) Tomo
17 III - Folio 329 (La Plata) Colegio Traductores Públicos N° 173" - ES COPIA FIEL,
18 doy fe - A continuación hay un sello que dice "COLEGIO DE TRADUCTORES
19 PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización
20 N° T5-3258/05 Hay una firma ilegible y aclarada Gustavo Adrián SIGALOFF" - En
21 el margen superior derecho hay un sello timbrador que dice "COLEGIO DE
22 TRADUCTORES PUBLICOS 24.5.05 LEGALIZACIONES \$20.00 CIPBA
23 UNIDAD N° 2" A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada
24 traductora, que dice "N° 00824188 COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Republica Argentina Ley 20305



N 004947043

LEGALIZACIÓN Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el
artículo 10, inc d) de la Ley 20 305, certifica unicamente que la firma y sello que
aparecen en la traduccion adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Publico THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Numero
3258/7005/15 Fecha 24/05/05 - Hay una firma ilegible Hay un sello que dice
Marcelo P. Sigaloff Encargado Dto de Legalizaciones Colegio de Traductores
Publicos de la Ciudad de Buenos Aires - ES COPIA FIEL doy fe - En este estado
el compareciente expresa que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mi la Escibana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado - - LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad, la firma ante mí, doy fe - GERARDO MESSERER Ante mí
MARIA SILVINA LASARTE Escribana Está mi sello CONCUERDA con su
escritura matriz que pasó ante mí, al folio 186 del Registro Notarial numero 1788, a
mi cargo PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuacion notarial numerados correlativamente desde el numero
N004823958 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento doy fe " Sigue una firma y un sello María Silvina Lasarte Escribana
Mat 4413 " - ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia,
doy fe - CUARTO Finalmente el compareciente expresa a) Que el presente
otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas, y b) Que
los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna
de sus partes - Yo, la Autorizante advierto al compareciente, a tenor de lo dispuesto en

Handwritten signature and stamp on the left margin.



ACTUACION NOTARIAL



N 004947044

1 el articulo 77 inciso h) de la Ley Organica Notarial Numero 404 respecto de los
2 alcances de las clausulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 si este instrumento - LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mi, doy fe - GERARDO MESSERER Ante mi
5 MARIA SILVINA LASARTE Escribana Está mi sello **CONCUELDA** con su
6 escritura matriz que paso ante mí, al folio 189 del Registro Notarial numero 1788, a
7 mi cargo PARA EL PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el numero
9 N004947041 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
10 otorgamiento, doy fe -

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

Handwritten signature of Maria Silvana Lasarte and a circular notary seal.

050623226358

050623035431



27/04/2008

8311 00

14 48 41

23/06/2008

838 00

14 48 40

II 004947044

U-3-8
BU-1

9

APOSTILLE

REPÚBLICA
ARGENTINA

(Convenión de La Haya del 5 octubre 1961)

A 00037959

1 PAÍS REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2 Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZIAR

3 Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

4 Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5 En la ciudad de LA CIUDAD DE BUENOS AIRES el día 23/06/2005

7 Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

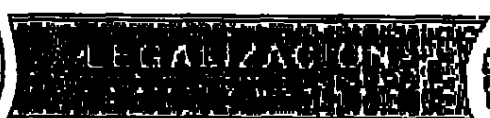
8 Bajo el numero 050623035431

9 Sello / Timbre



10 Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES



1 006549485

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE



presentes en el documento anexo, presentado en el día y en la fecha bajo

el N° 050623226358/6

la presente legalización en juramento sobre

el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2015

ESC NESTOR ESTEDAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

(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
20. Oktober 2005 (20 10 2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/097819 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07J 63/00
A61K 31/565 A61P 3/26

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/003792

(22) Internationales Anmeldedatum
7 April 2005 (07.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 018 441.0 8 April 2004 (08.04.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESellschaft
(DE/DE) Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) RING, Sven (DE/DE)
Liegenhahn Oberweg 3 07749 Jena (DE). WYHWA,
Karl (DE/DE) Burgstr. 47 07751 Rothenstein (DE).
KAUFMANN, Günter (DE/DE) Schillbachstr. 41
07743 Jena (DE)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AB, AO, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW) australisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

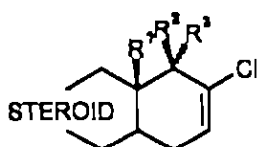
Veröffentlicht

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

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

(54) Title: D-HOMO-17-CHLORO 16(17)-EN STEROIDS

(54) Bezeichnung: D-HOMO-17-CHLOR 16(17)-EN STEROIDE



(57) Abstract: The invention relates to D-homo-17-chloro-16(17)-en steroids of formula
(I) having an androgenic activity, methods for the production thereof, pharmaceutical com-
positions containing said compounds, and the use thereof for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft D-Homo-17-chlor-16(17)-en Steroide der
Formel (I) mit androgener Aktivität, Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutische
Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie deren Verwendung zur Her-

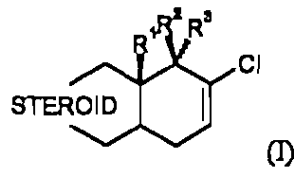
stellung von Arzneimitteln.

WO 2005/097819 A1

R

D-Homo-17-chlor-16(17)-en Steroide

Die Erfindung betrifft D-Homo-17-chlor-16(17)-en Steroide der allgemeinen Formel I



ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln mit androgener Wirkung

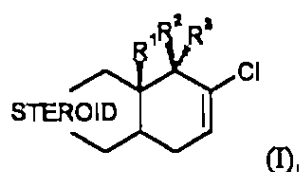
WO 98/48278 offenbart D-Homo-18-chlor-17-oxosteroide, die die 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase inhibieren. DE 19712488 offenbart Sulfamate der D-Homöostratriene, welche jedoch am 17 α -Kohlenstoff unsubstituiert sind. D-Homo-17 α -chlor-16(17)-en Steroide zeigen antandrogene Wirkung (EP 52799). D-Homo-17 α -substituierte-Pregnane- und Androstane, in denen die 16(17)-Doppelbindung fehlt, sind aus DE 2700287 bekannt. Solche Verbindungen zeigen anästhetische Wirkung.

Aus dem Stand der Technik sind das weiteren D-Homo-11 β -Aryl-17-chlor-16(17)-en Steroide bekannt, die starke Antigestagene sind (DE 4042005, Steroids, 1994, 59, 176-80). Bekannt ist auch 17 $\alpha\beta$ -Hydroxy-7 α -methyl-D-homöestra-4,16-dien-3-on, das androgene und antigonadotrope Eigenschaften aufweist (Steroids, 1990, 55, 59-64).

D-Homo-17-chlor-16(17)-en Steroide der Androstan-, 18-Norandrostan- und 13-Ethylgonan-Reihe sind bisher nicht bekannt.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, neue Verbindungen mit androgener Wirksamkeit bereitzustellen.

Die Aufgabe wird gelöst durch D-Homo-17-chlor-16(17)-en Steroide der Formel I



worin

- R^1 für eine C_{1-6} -Alkylgruppe,
- R^2 für eine Hydroxygruppe, C_{1-10} -Alkyloxy-, C_{1-15} -Acyloxy-, C_{6-15} -Cycloalkylacyloxy-, C_{7-15} -Arylacyloxy-, C_{7-15} -Arylalkyloxy- oder eine C_{7-15} -Alkylaryloxygruppe, und
- R^3 für ein Wasserstoffatom, eine C_{1-10} -Alkyl-, C_{1-10} -Perfluoralkylgruppe, einen Rest $-(CH_2)_nCH_2W$, mit
 $n = 0, 1$ oder 2 , und
 W für eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom für ein Pseudohalogen oder eine C_{1-10} -Alkyloxygruppe,
- einen Rest $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_pR^4$, mit
 $m = 0, 1, 2$ oder 3 , $p = 0, 1$ oder 2 , und
 R^4 für ein Wasserstoffatom, einen C_{1-10} -Alkyl-, C_{6-15} -Aryl-, C_{7-15} -Arylalkyl-, C_{7-15} -Alkylarylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_{1-10} -Alkyloxygruppe oder eine C_{1-10} -Acyloxygruppe, oder
- einen Rest $-(CH_2)_oC=CR^5$ mit
 $o = 0, 1$ oder 2 , und
 R^5 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen C_{1-10} -Alkyl-, C_{6-15} -Aryl-, C_{7-15} -Arylalkyl-, C_{7-15} -Alkylaryl- oder einen C_{1-10} -Acyloxyrest stehen,

oder

- R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_{1-10} -Alkyl-, C_{1-10} -Perfluoralkylgruppe, einen Rest $-(CH_2)_nCH_2W$, mit
 $n = 0, 1$ oder 2 , und
 W für eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom für ein Pseudohalogen oder eine C_{1-10} -Alkyloxygruppe,
- einen Rest $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_pR^4$ mit
 $m = 0, 1, 2$ oder 3 ,
 $p = 0, 1$ oder 2 und
 R^4 für ein Wasserstoffatom, einen C_{1-10} -Alkyl-, C_{6-15} -Aryl-, C_{7-15} -Arylalkyl-, C_{7-15} -Alkylarylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_{1-10} -Alkyloxygruppe oder eine C_{1-10} -Acyloxygruppe, oder
- einen Rest $-(CH_2)_oC=CR^5$ mit
 $o = 0, 1$ oder 2 und R^5 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen C_{1-10} -Alkyl-, C_{6-15} -Aryl-, C_{7-15} -Arylalkyl-, C_{7-15} -Alkylaryl- oder C_{1-10} -Acyloxyrest stehen,

A

und

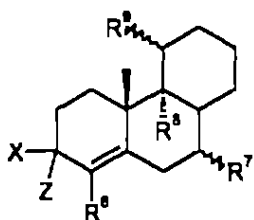
R^3 für eine Hydroxygruppe, C_{1-10} -Alkyloxy-, C_{1-18} -Acyloxy-, C_{6-18} -Cycloalkylacyloxy-, C_{7-18} -Arylacyloxy-, C_{7-18} -Arylalkyloxy- oder eine C_{7-18} -Alkylaryloxygruppe stehen,

oder

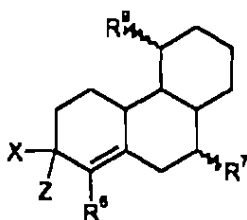
R^2 und R^3 zusammen für eine Keto-, Methylen-, Difluormethylengruppe stehen oder unter Einbezug des 17a-C-Atoms ein Spirooxiran oder ein 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan bilden,

und

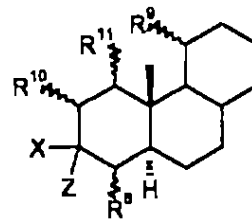
STERIOD für ein steroidales Teilsringssystem der Formeln A, B, C, D, E und F steht, die nachstehend aufgeführt sind,



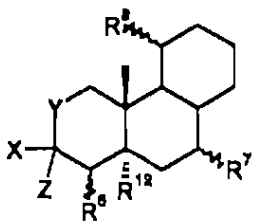
A



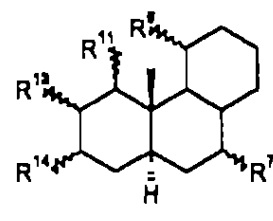
B



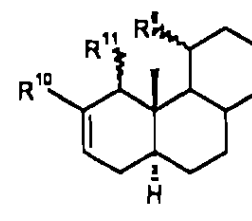
C



D



E



F



wobei

In A sich in 1,2-Stellung eine zusätzliche Doppelbindung und

In B sich in 9,10-Stellung und 11,12-Stellung eine oder zwei zusätzliche Doppelbindungen befinden können,

worin

- R^6 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe,
- X und Z jeweils ein Wasserstoffatom oder gemeinsam ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxyiminogruppe,
- R^7 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} Alkylgruppe oder eine C_{1-6} Alkenylgruppe,
- R^8 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, gemeinsam mit R^9 eine Doppelbindung
- R^9 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit R^8 eine Doppelbindung,
- R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Hydroxymethylen- oder Formylgruppe,
- R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Nitrilgruppe,
- R^{10} und R^{11} neben den obigen Bedeutungen zusammen eine Doppelbindung oder eine Methylenbrücke,
- R^{12} ein Wasserstoffatom oder mit R^8 zusammen eine Doppelbindung,
- R^{13} und R^{14} zusammen eine Doppelbindung, einen Oxiraning, einen Thiolaning, einen [2,3c] Oxadiazol-, ein [3,2c] Isoxazol- oder ein [3,2c] Pyrazol-Ring, sowie Y ein Sauerstoff oder Stickstoffatom bedeuten,

und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

Die geschlängelten Linien an R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} bedeuten, dass diese Substituenten α - oder β -ständig sein können

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen androgene Aktivität.

Die C_{1-6} -Alkylgruppe ist ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest, der beispielsweise durch eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl- oder tert-Butylgruppe, n-Pentyl, i-Pentyl, n-Hexyl-, 2-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutylgruppe gebildet wird

Der Begriff Halogenatom steht für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome

R^1 bedeutet vorzugsweise eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe, wobei die Methylgruppe besonders bevorzugt ist.

R^2 bedeutet vorzugsweise eine Hydroxy- oder veresterte Hydroxygruppe, insbesondere eine Formyloxygruppe, Acetyloxygruppe, Propanoyloxygruppe, Butyryloxygruppe, [(trans-4-Butylcyclohexyl)carbonyloxygruppe-, Phenylpropanoyloxygruppe, Iso-Butyryloxygruppe oder Undecanoyloxygruppe

R^3 bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Hydroxymethyl-, Chlormethyl-, Brommethyl-, Cyanomethyl-, Azidomethyl-, Rhodanomethyl-, Methoxymethylgruppe

Voranstehend angegebene Substituenten für R^2 und R^3 sind auch bei Austausch des Substituenten R^2 gegen R^3 bevorzugt, wobei die oben genannte Variante besonders bevorzugt ist.

R^5	bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom, ein F-, Cl-, Br-Atom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe,
X und Z	bedeuten vorzugsweise gemeinsam ein Sauerstoffatom,
R^7	bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
R^8	bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom,
R^9	bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, eine Methylgruppe, ein Fluor- oder Chloratom,
R^{10}	bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Formyl- oder eine Nitrilgruppe,
R^{11}	bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
R^{12}	bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom, eine Hydroxymethyl- oder Formylgruppe,
R^{13} und R^{14}	bedeuten vorzugsweise zusammen einen Thiazolidin-Ring, einen [2,3c] Oxadiazol-, einen [3,2c] Isooxazol-Ring- oder einen [3,2c] Pyrazol-Ring und
Y	bedeutet vorzugsweise ein Sauerstoffatom

Wenn STERIOD für ein steroidales Ringsystem der Teilformel A steht, bedeutet vorzugsweise

- R¹ eine Methylgruppe,
- R⁶ ein Fluor-, Chlor-, Bromatom, eine Trifluormethyl- oder eine Hydroxygruppe,
- R⁷ eine Methylgruppe,
- R⁸ ein Fluoratom und/oder
- R⁹ eine Hydroxygruppe

Wenn STERIOD für ein steroidales Ringsystem der Teilformel B steht, bedeutet vorzugsweise

- R¹ eine Methylgruppe,
- R⁶ ein Fluor-, Chlor-, Bromatom, eine Trifluormethyl- oder eine Hydroxygruppe,
- R⁷ eine Methylgruppe und / oder
- R⁹ eine Hydroxygruppe

Wenn STERIOD für ein Ringsystem der Teilformel C steht, bedeutet vorzugsweise

- R⁶ ein Fluor-, Chlor-, Bromatom, eine Trifluormethyl- oder eine Hydroxygruppe,
- R⁷ eine Methylgruppe,
- R⁸ eine Hydroxygruppe und / oder
- R¹² eine Hydroxymethyl- oder Formylgruppe

Wenn STERIOD für ein Ringsystem der Teilformel D steht, bedeutet

- R¹ eine Methylgruppe,
- R⁶ ein Fluor-, Chlor-, Bromatom, eine Trifluormethyl- oder eine Hydroxygruppe,
- R⁷ eine Methylgruppe und / oder
- Y ein Sauerstoffatom

Wenn STERIOD für ein Ringsystem der Teilformel E steht, bedeutet

vorzugsweise

- R¹ eine Methylgruppe und / oder
- R⁹ eine Hydroxygruppe

Besonders bevorzugte Verbindungen sind nachstehend aufgeführt

- 1) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on (1),
- 2) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl -17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on (2),
- 3) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl -17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
- 4) 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
- 5) 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on (4),
- 6) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on, (3),
- 7) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-brom-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
- 8) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-fluor-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
- 9) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-trifluormethyl-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
- 10) 17-Chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
- 11) 17-Chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-8 α -fluor-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
- 12) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on (6),
- 13) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on (8),
- 14) 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on,
- 15) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl -17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on,
- 16) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl -17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on,
- 17) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on (7),
- 18) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl -17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on (8),
- 19) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 20) 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 21) 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on (10),
- 22) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on (9),
- 23) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-brom-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 24) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-fluor-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 25) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-trifluormethyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 26) 17-Chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 27) 17-Chlor-11 β ,17 α -dimethyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 28) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α ,11 β -dimethyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 29) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homo-estra-4,9,16-trien-3-on,
- 30) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 31) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 32) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl -17 α -homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 33) 17-Chlor-17 α -hydroxy-13-ethyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 34) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,



- 35) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 36) 17-Chlor-4,17a β -dihydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 37) 17-Chlor-4,17a β -dihydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 38) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 39) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-brom-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 40) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-fluor-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 41) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-trifluormethyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 42) 17-Chlor-11 β ,17a β -dihydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 43) 17-Chlor-11 β ,17a β -dimethyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 44) 17-Chlor-17a β -hydroxy-7 α ,11 β -dimethyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 45) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,8,16-trien-3-on,
- 46) 17-Chlor-17a β -hydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,8,11,16-tetraen-3-on,
- 47) 17-Chlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,8,11,16-tetraen-3-on,
- 48) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,8,11,16-tetraen-3-on,
- 49) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-5 α -androster-16-en-3-on (11),
- 50) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-7 α -methyl-5 α -androster-16-en-3-on,
- 51) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2-hydroxymethylen-5 α -androster-16-en-3-on (13),
- 52) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2 α -methyl-5 α -androster-16-en-3-on,
- 53) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-1 α -methyl-5 α -androster-16-en-3-on,
- 54) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-5 α -androster-2,16-dien,
- 55) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2-methyl-5 α -androster-2,16-dien,
- 56) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2-cyano-5 α -androster-2,16-dien,
- 57) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2-formyl-5 α -androster-2,16-dien,
- 58) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-[2,3c]oxadiazol-5 α -androster-16-en,
- 59) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-[3,2c]isoxazol-5 α -androster-16-en,
- 60) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-[3,2c]pyrazol-5 α -androster-16-en,
- 61) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2 β ,3 β -epithio-5 α -androster-16-en,
- 62) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2 α ,3 α -epithio-5 α -androster-16-en,
- 63) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2-oxa-5 α -androster-16-en-3-on (14),
- 64) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-5 α -androster-1,16-dien-3-on (12),
- 65) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-1-methyl-5 α -androster-1,16-dien-en-3-on,
- 66) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2-methyl-5 α -androster-1,16-dien-en-3-on,

96
20

- 67) 17-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 68) 17-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 69) 17-Chlor-17 α -ethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 70) 17-Chlor-17 α -ethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 71) 17-Chlor-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 72) 17-Chlor-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 73) 17-Chlor-17 α -hydroxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 74) 17-Chlor-17 α -hydroxymethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 75) 17-Chlor-17 α -chlomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 76) 17-Chlor-17 α -chlomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 77) 17-Chlor-17 α -brommethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 78) 17-Chlor-17 α -brommethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 79) 17-Chlor-17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 80) 17-Chlor-17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 81) 17-Chlor-17 α -azidomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 82) 17-Chlor-17 α -azidomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 83) 17-Chlor-17 α -rhodanomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 84) 17-Chlor-17 α -rhodanomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 85) 17-Chlor-17 α -methoxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 86) 17-Chlor-17 α -methoxymethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandro-4,16-dien-3-on,
- 87) 17-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 88) 17-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 89) 17-Chlor-17 α -ethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 90) 17-Chlor-17 α -ethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 91) 17-Chlor-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 92) 17-Chlor-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 93) 17-Chlor-17 α -hydroxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,

21

- 94) 17-Chlor-17 α -hydroxymethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
95) 17-Chlor-17 α -chlormethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
96) 17-Chlor-17 α -chlormethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
97) 17-Chlor-17 α -brommethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
98) 17-Chlor-17 α -brommethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
99) 17-Chlor-17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
100) 17-Chlor-17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
101) 17-Chlor-17 α -azidomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
102) 17-Chlor-17 α -azidomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
103) 17-Chlor-17 α -rhodanomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
104) 17-Chlor-17 α -rhodanomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
105) 17-Chlor-17 α -methoxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
106) 17-Chlor-17 α -methoxymethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen androgene Aktivität *in vitro* und auch *in vivo* (Herzberger-Test an Ratten)

Die nachfolgend aufgeführten Rezeptorbindungsaffinitäten am Androgenrezeptor illustrieren die *in vitro* Aktivität

Rezeptorbindungstests

Messung der Androgenrezeptor-Bindungsaffinität

Die Rezeptorbindungsaffinität wurde bestimmt durch kompetitive Bindung eines spezifisch bindenden 3H-markierten Hormons (Tracer) und der zu testenden Verbindung an Rezeptoren im Cytosol aus tierischen Target-Organen. Dabei wurden Rezeptorsättigung und Reaktionsgleichgewicht angestrebt.

Der Tracer und steigende Konzentrationen der zu testenden Verbindung (Kompetitor) wurden bei 0-4°C über 18 h co-Inkubiert mit der rezeptorhaltigen Cytosolfraktion. Nach Abtrennung des ungebundenen Tracers mit Kohle-Dextran-Suspension wurde für jede Konzentration der Rezeptor-gebundene Tracer-Anteil gemessen und aus der





Konzentrationsreihe die IC₅₀ bestimmt. Als Quotient der IC₅₀-Werte von Referenzsubstanz und zu testender Verbindung (x 100%) wurde die relative molare Bindungsaffinität (RBA) errechnet (RBA der Referenzsubstanz = 100%)

Es wurden folgende Inkubationsbedingungen gewählt.

Prostata-Cytosol der kastrierten Ratte; Prostatae aufbewahrt bei -30°C,

Puffer TED mit 10% Glycerol sowie 2 µM Triamcinolonacetonid

Tracer 3H-Metribolon 4 nM,

Referenzsubstanz 5α-Dihydrotestosteron (DHT)

Verbindung	RBA %
DHT	100
2	48
9	51
17	80
18	105
21	70

Vorteilhafterweise zeigen die erfindungsgemäßen D-Homo-17-chlor-18(17)-en Steroide eine sehr hohe Bindungsaffinität zum Androgenrezeptor

Diese Testergebnisse eröffnen den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vielfältige Möglichkeiten für die Fertilitätskontrolle beim Mann und Frau, die Hormonersatztherapie (HRT) bei Mann und Frau oder die Behandlung hormonell bedingter Erkrankungen bei Mann und Frau, wie beispielsweise Endometriose, Mammakarzinom oder Hypogonadismus

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens ein D-Homo-17-chlor-18(17)-en Steroid der allgemeinen Formel (I) bzw. dessen Salz, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten



23

Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel können zur oralen, rektalen, vaginalen, subcutanen, percutanen, transdermalen, buccalen, intravenösen oder intramuskulären Applikation vorgesehen sein. Sie enthalten neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren Salz.

Die Arzneimittel gemäß vorliegender Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pflaster, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder auch Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien und Mittel zur vaginalen Anwendung genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

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

Lösungen oder Suspensionen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspenderhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindung(en) der allgemeinen Formel I mit einem Inerten Träger wie Milchsucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen

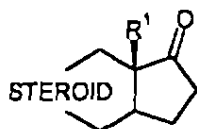
Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit den Teilstrukturen A-F kann man sich bekannter Steroidgrundkörper bedienen. Folgende Steroidgrundkörper können beispielsweise verwendet werden

Für A. 8-Methoxy-3,5-cyclo-androstan-17-on

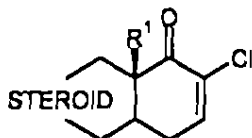
Für B. 3,3-Dimethoxy-estr-5(10)-en-17-on (DD 79-213049), 18aHomo-3,3-dimethoxy-estr-5(10)-en-17-on

Für C,D,E,F. Eplandrosteron

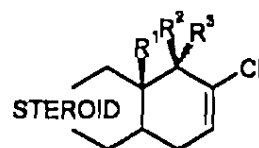
Oder man verwendet Verbindungen der allgemeinen Formel II mit den Teilstrukturen A-F die in geeigneter Weise, nach den dem Fachmann bekannten Methoden, geschützt werden



II



III



I

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit den Teilstrukturen A-F bringt man Enolverbindungen der 17-Ketone der allgemeinen Formel II mit den Teilstrukturen A-F, welche in geeigneter Weise geschützt sind, oder oben genannte Steroidgrundkörper mit Dichlorcarben zur Reaktion, wobei Verbindungen der allgemeinen Formel III erhalten werden, worin STERIOD die Teilstrukturen A-F bzw. die Steroidgrundkörper bedeuten kann. Als Enolverbindungen der 17-Ketone verwendet man vorzugsweise Trialkylallylenolether. Dichlorcarben kann, wie dem Fachmann bekannt, aus Chloroform durch Behandlung mit Basen wie zum Beispiel Kaliumhydroxid oder aus dem Natriumsalz der Trichloressigsäure durch Erwärmen in einem geeigneten Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethoxyethan,

25

Tetrachlorethylen oder Chloroform, günstigenfalls unter Zusatz eines Phasentransferkatalysators gewonnen werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden anschließend nach dem Fachmann allgemein geläufigen Methoden reduziert und ggf. substituiert, um Verbindungen der allgemeinen Formel I zu erhalten.

Für die Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen als anorganische Säuren unter anderem Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, sowie als organische Säuren unter anderem Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Oxalsäure, Salicylsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Zimtsäure und Methansulfonsäure in Betracht.

Nachstehend wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert.

Beispiel 1

Synthese von 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on

Stufe 1 8-Methoxy-3,5-cyclo-androstan-17-on

35 g Dehydroepiandrosteron werden in 150 ml Pyridin gelöst und bei 0°C mit 58 g Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Nach 24 Stunden wird in Eiswasser gegossen und mit konz. Salzsäure angesäuert. Es wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in 1 l Methanol mit 20 g Natriumacetat 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Es wird auf 200 ml eingedunstet und extraktiv mit Chloroform aufgearbeitet. Man erhält 8-Methoxy-3,5-cyclo-androstan-17-on als gelbes Öl.

Stufe 2 8-Methoxy-3,5-cyclo-17-[(trimethylsilyl)oxy]-androstan-16-en

37 g 8-Methoxy-3,5-cyclo-androstan-17-on werden in 150 ml THF gelöst und bei -80°C mit 100 ml 2M Lithiumdiisopropylamidlösung versetzt. Nach 1 Stunde werden 27 ml Trimethylchlorosilan zugegeben und man läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Man gießt auf 1 l gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und arbeitet extraktiv mit Essigsäureethylester auf. Das erhaltene 8-Methoxy-3,5-cyclo-17-[(trimethylsilyl)oxy]-androstan-16-en wird direkt weiterverarbeitet.

26

Stufe 3 17-Chlor- 8-methoxy-3,5-cyclo-17a-homo-androstan-18-en-17a-on
8-Methoxy-3,5-cyclo-17-[(trimethylsilyl)oxy]-androstan-18-en wird in 400 ml Chloroform mit 141 g Trichloressigsäurenatriumsalz und 3,3 g Benzyltriethylammoniumchlorid 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Es wird in 1 l gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mit Chloroform extraktiv aufgearbeitet und der Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel chromatografiert. Man erhält 17-Chlor- 8-methoxy-3,5-cyclo-17a-homo -androstan-18-en-17a-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.02 (s, 3H, H-18), 1.10 (s, 3H, H-19), 3.35 (s, 3H, 8-OMe), 7.02 (dd, 1H, J=2.3, 8.2 Hz, H-16)

Stufe 4 17-Chlor- 8-methoxy-3,5-cyclo-17a-homo-androstan-18-en-17a β -ol
24 g 17-Chlor- 8-Methoxy-3,5-cyclo-17a-homoandrostan-18-en-17a-on werden in 400 ml Methanol mit 8,5 g Natriumborhydrid unter Zusatz von 17 g Cer(III)-nitrat bei 0°C reduziert. Dann wird auf das halbe Volumen eingeeengt, mit 30%iger Essigsäure angesäuert und extraktiv mittels Chloroform aufgearbeitet. Das erhaltene 17-Chlor-8-methoxy-3,5-cyclo-17a-homoandrostan-18-en-17a β -ol wird direkt weiterverarbeitet.

Stufe 5 17a β -Acetoxy-17-chlor-8-methoxy-3,5-cyclo-17a-homo-androstan-18-en
23 g 17-Chlor- 8-methoxy-3,5-cyclo-17a-homoandrostan-18-en-17a β -ol werden in 80 ml Pyridin und 50 ml Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach der Aufarbeitung erhält man 17a β -Acetoxy-17-chlor-8-methoxy-3,5-cyclo-17a-homo-androstan-18-en, welches direkt weiterverarbeitet wird.

Stufe 6 17a β -Acetoxy-17-chlor-17a-homo -androst-5,16-dien-3 β -ol
25 g 17a β -Acetoxy-17-chlor- 8-methoxy-3,5-cyclo-17a-homoandrostan-18-en werden in 200 ml Aceton, 21 ml Wasser und 8 ml 80%iger Perchlorsäure 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Dann wird mit 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester extraktiv aufgearbeitet. Nach dem Einengen des organischen Extrakts erhält man 17a β -Acetoxy-17-chlor-17a-homoandrost-5,16-dien-3 β -ol welches direkt weiterverarbeitet wird.

Stufe 7 17a β -Acetoxy-17-chlor-17a-homoandrost-4,16-dien-3-on
24 g man 17a β -Acetoxy-17-chlor- 17a-homoandrost-5,16-dien-3 β -ol werden in 350 ml Toluol mit 174 ml Cyclohexanon und 10 g Aluminiumisopropylat 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Nach extraktiver Aufarbeitung und Chromatografie an Kieselgel erhält man 17a β -Acetoxy-17-chlor-17a-homoandrost-4,16-dien-3-on welches direkt weiterverarbeitet wird.



2A
2X**Stufe 8 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on**

12 g 17 α -Acetoxy-17-chlor-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on werden in einer Lösung von 8 g Kaliumhydroxid in 200 ml Methanol 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird mit 1 N Salzsäure angesäuert und weitestgehend eingeeengt. Der Rückstand wird extraktiv mit Wasser und Essigsäureethylester aufgearbeitet. Nach Einengen des organischen Extrakts erhält man 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.91 (s, 3H, H-18), 1.18 (s, 3H, H-19), 3.80 (m, 1H, H-17a), 5.73 (s, 1H, H-4), 5.87 (dd, 1H, J=1.8, 5.4 Hz, H-16)

Beispiel 2**Synthese von 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on****Stufe 1 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,8,16-trien-3-on**

5 g 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on wird mit 7 g Chloranil in 200 ml tert-Butanol 30 min am Rückfluss gekocht. Man lässt abkühlen und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert. Man erhält 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,8,16-trien-3-on

Stufe 2 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on

Zu einer Lösung von Methylmagnesiumiodid (bereitet aus 2,5 g Magnesium und 8,4 ml Methyljodid in 80 ml Diethylether) werden 80 ml THF gegeben, man kühlt auf -5°C und gibt 1 g Kupferacetat-Monohydrat (gelöst in 50 ml THF) zu. Es wird auf -20°C gekühlt und dann wird eine Lösung von 6 g 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,8,16-trien-3-on in 80 ml THF zutropft. Nach 2 Stunden gießt man auf Eiswasser/1M Schwefelsäure und extrahiert mit 3 mal 80 ml Essigester. Der organische Extrakt wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert. Zur weiteren Reinigung wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.75 (d, 3H, J=7 Hz, 7-Me) 0.81 (s, 3H, H-18), 1.18 (s, 3H, H-19), 3.81 (m, 1H, H-17a), 5.73 (s, 1H, H-4), 5.88 (m, 1H, H-16)

28

Beispiel 3**Synthese von 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on**

Stufe 1 17-Chlor-17 α -hydroxy-4 ξ ,5 ξ -Epoxy-17 α -homoandroster-16-en-3-on
2g 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on werden in 120 ml Methanol sowie 70 ml THF gelöst und bei 10 °C mit 20 ml Wasserstoffperoxidlösung (35%) versetzt. Unter Rühren werden 5 ml 10%ige Natriumhydroxidlösung zugegeben und es wird 3 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 50 ml eingeeengt, dann mit 50 ml Dichlormethan und 25 ml Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Man wäscht mit halbkonzentrierter Thioessigsäurelösung, trocknet und engt bis zur Trockene ein. Der erhaltene Rückstand besteht aus einem Gemisch von 4 α ,5 α - bzw. 4 β ,5 β -Epoxiden und wird ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt.

Stufe 2 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on
2 g Epoxidgemisch aus Stufe 1 werden in 200 ml Aceton gelöst und bei 5°C mit 12 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird mit Sodalösung neutralisiert und das Aceton wird abgezogen. Der Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingeeengt. Nach Kristallisation aus Essigsäureethylester erhält man 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on
¹H-NMR (CDCl₃) 0.91(s, 3H, H-18), 1.23 (s, 3H, H-19), 3.81(m, 1H, H-17a), 5.87(m, 1H, H-16)

Beispiel 4**Synthese von 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on**

2 g Epoxidgemisch 17-Chlor-17 α -hydroxy-4 ξ ,5 ξ -Epoxy-17 α -homoandroster-16-en-3-on werden in 20 ml Essigsäure, welche 2 Vol-% konzentrierte Schwefelsäure enthält, gelöst. Die Lösung wird 24 h bei 10 °C stehen gelassen. Danach versetzt man mit 200 ml Essigsäureethylester und neutralisiert mit Sodalösung. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert und aus Essigsäureethylester kristallisiert. ¹H-NMR (CDCl₃) 0.91(s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3H, H-19), 3.81(m, 1H, H-17a), 5.87(m, 1H, H-16), 6.08 (s, 1H, 4-OH)

29

Beispiel 5**Synthese von 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-1,4,16-trien-3-on**

2 g 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on wird mit 1,8 g DDQ in 60 ml Toluol 60 Stunden bei 85 °C gerührt. Es wird vom Niederschlag abfiltriert, mit Toluol nachgewaschen und das Filtrat wird eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert und aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

¹H-NMR (CDCl₃) 0.95 (s, 3H, H-18), 1.23 (s, 3H, H-19), 3.79 (sbr, 1H, H-17a), 5.85 (m, 1H, H-16), 6.07 (m, 1H, H-4), 6.24 (dd, J=1.9, 10 Hz, 1H, H-2), 7.07 (d, J=10 Hz, 1H, H-1)

Beispiel 6**Synthese von 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-1,4,16-trien-3-on**

Herstellung analog Vorschrift für 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-1,4,16-trien-3-on aus 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on.

Beispiel 7**Synthese von 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on**

Stufe 1 3,3-Dimethoxy-17-[(trimethylsilyl)oxy]-estra-5(10),16-dien

37 g 3,3-Dimethoxy-estr-5(10)-en-17-one werden in 150 ml THF gelöst und bei -80°C mit 100 ml 2M Lithiumdiisopropylamidlösung versetzt. Nach 1 Stunde werden 27 ml Trimethylchlorosilan zugegeben und man läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Man gießt auf 1 l gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und arbeitet extraktiv mit Essigsäureethylester auf. Das erhaltene 3,3-Dimethoxy-17-[(trimethylsilyl)oxy]-estra-5(10),16-dien wird direkt weiterverarbeitet.

30

Stufe 2 17-Chlor-17 α -homo-3,3-dimethoxy-estra-5(10),16-dien-17 α -on
3,3-Dimethoxy-17-[(trimethylsilyl)oxy]-estra-5(10),16-dien wird in 400 ml Chloroform mit 141 g Trichloressigsäurenatriumsalz und 3,3g Benzyltriethylammoniumchlorid 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Es wird in 1 l gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mit Chloroform extraktiv aufgearbeitet und der Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel chromatografiert. Man erhält 17-Chlor-17 α -homo-3,3-dimethoxy-estra-5(10),16-dien-17 α -on
¹H-NMR (CDCl₃) 1.08 (s, 3H, H-18), 3.21 (s, 3H, OMe), 3.24 (s, 3H, OMe), 7.02 (m, 1H, H-16)

Stufe 3 17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on
24 g 17-Chlor-17 α -homo-3,3-dimethoxy-estra-5(10),16-dien-17 α -on werden in 400ml Methanol mit 8,5 g Natriumborhydrid unter Zusatz von 17 g Cer(III)-nitrat bei 0°C reduziert. Dann wird auf das halbe Volumen eingengt, mit 30%iger Essigsäure angesäuert und extraktiv mit Chloroform aufgearbeitet. Der Rückstand wird in 400 ml Methanol unter Zusatz von 50 ml 8 N Schwefelsäure 2 Stunden bei 45-50°C gerührt. Nach Neutralisation mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung werden 300 ml im Vakuum abdestilliert und man arbeitet extraktiv auf. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatografiert und man erhält 17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on
¹H-NMR (CDCl₃) 0.92 (s, 3H, H-18), 3.82 (abr, 1H, H-17 α), 5.83 (m, 1H, H-4), 5.87 (m, 1H, H-16)

Beispiel 8

Synthese von 17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on

Stufe 1 17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -homo-estra-4,8,16-trien-3-on
17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -homo-estra-4,8,16-trien-3-on kann leicht aus 17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on nach der Methode von J.A.Campbell et al (Steroids 1963, 317) erhalten werden

21

Stufe 2 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on

Zu einer Lösung von Methylmagnesiumiodid (bereitet aus 2,5 g Magnesium und 8,4 ml Methylodid in 80 ml Diethylether) werden 80 ml THF gegeben, man kühlt auf -5°C und gibt 1 g Kupferacetat-Monohydrat (gelöst in 50 ml THF) zu. Es wird auf -20°C gekühlt und dann wird eine Lösung von 5 g 17-Chlor-17 α -hydroxy-17a-homo-estr-4,6,16-trien-3-on in 80 ml THF zutropft. Nach 2 Stunden gießt man auf Eiswasser/ 2N Schwefelsäure und extrahiert mit 3 mal 80 ml Essigester. Der organische Extrakt wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert. Zur weiteren Reinigung wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on

¹H-NMR (CDCl₃) 0.75 (d, 3H, J=7 Hz, 7-Me), 0.93 (s, 3H, H-18), 3.83 (m, 1H, H-17a), 5.83 (s, 1H, H-4), 5.87 (m, 1H, H-16)

Beispiel 9**Synthese von 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on****Stufe1 17-Chlor-17 α -hydroxy-4 β ,5 ξ -Epoxy 17a-homo-estra-16-en-3-on**

2g 17-Chlor-17 α -hydroxy-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on werden in 120 ml Methanol sowie 70 ml THF gelöst und bei 10 °C mit 20 ml Wasserstoffperoxyd-Lösung (35%) versetzt. Unter Rühren werden 5 ml 10%ige Natriumhydroxyd-Lösung zugegeben und es wird 3 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 50 ml eingeengt, dann mit 50 ml Dichlormethan und 25 ml Wasser versetzt und die organische Phase wird abgetrennt. Man wäscht mit halbkonzentrierter Thiohulfat-Lösung, trocknet und engt bis zur Trockene ein. Der erhaltene Rückstand besteht aus einem Gemisch von 4 α ,5 α - bzw. 4 β ,5 β -Epoxiden und wird ohne weitere Reinigung in der Folgestufe eingesetzt.

Stufe 2 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on

2 g Epoxidgemisch (Stufe 1) werden in 200 ml Aceton gelöst und bei 5°C mit 12 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird mit Sodaa-Lösung neutralisiert und das Aceton wird abgezogen. Der Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Nach Kristallisation aus Essigsäureethylester erhält man 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on

¹H-NMR (CDCl₃) 0.94 (s, 3H, H-18), 3.83 (m, 1H, H-17a), 5.88 (m, 1H, H-16)

32

Beispiel 10**Synthese von 17-Chlor-4,17aß-dihydroxy-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on**

2 g Epoxidgemisch 17-Chlor-17aß-hydroxy-4 ξ ,5 ξ -Epoxy-17a-homo-estra-16-en-3-on werden in 20 ml Essigsäure, welche 2 Vol-% konzentrierte Schwefelsäure enthält, gelöst. Die Lösung wird 24 h bei 10 °C stehengelassen. Danach versetzt man mit 200 ml Essigsäureethylester und neutralisiert mit Natriumcarbonatlösung. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatografiert und aus Essigsäureethylester kristallisiert. ¹H-NMR (CDCl₃) 0.92 (s, 3H, H-18), 3.82 (m, 1H, H-17a), 5.87 (m, 1H, H-16), 6.10 (s, 1H, 4-OH)

Beispiel 11**Synthese von 17-Chlor-17aß-hydroxy-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-on****Stufe 1 3ß-Trimethylallyloxy-5 α -H-androstan-17-on**

10 g Eplandrosteron werden in 75 ml DMF und 80 ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit 25 ml Trimethylchloroallan versetzt. Nach 90 Minuten wird auf 300 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und trocken gezogen. Man erhält 3ß-Trimethylallyloxy-5 α -H-androstan-17-on.

Stufe 2 3,17-Di-(trimethylallyloxy)-5 α -H-androst-16-en

12 g 3ß-Trimethylallyloxy-5 α -H-androstan-17-on werden in 50 ml THF gelöst und bei -80°C mit 33 ml 2M Lithiumdiisopropylamidlösung versetzt. Nach 1 Stunde werden 9 ml Trimethylchloroallan zugegeben und man läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Man gießt auf 300 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und arbeitet extraktiv mit Essigsäureethylester auf. Das erhaltene 3,17-Di-(trimethylallyloxy)-5 α -H-androst-16-en wird direkt weiterverarbeitet.

Stufe 3 17-Chlor-3 β -Trimethylallyloxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-17-on
 3 β ,17-DI-(trimethylallyloxy)-5 α -H-androst-16-en wird in 400 ml Chloroform mit 47 g Trichlor-
 essigsäurenatriumsalz und 1,1 g Benzyltriethylammoniumchlorid 2 Stunden am Rückfluss
 erhitzt. Es wird in 300 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mit
 Chloroform extraktiv aufgearbeitet und der Rückstand wird zur Reinigung an Kieselgel
 chromatografiert. Man erhält 17-Chlor-3 β -Trimethylallyloxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-
 17-on

Stufe 4 17-Chlor-3 β -acetoxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-17 $\alpha\beta$ -ol
 8 g 17-Chlor-3 β -Trimethylallyloxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-17-on werden in 200 ml
 THF mit 8 g Tetrabutylammoniumfluorid umgesetzt. Nach extraktiver Aufarbeitung mit
 Essigsäureethylester erhält man 17-Chlor-3 β -Hydroxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-17-on,
 welches mit 20 ml Pyridin und 15 ml Essigsäureanhydrid acetyliert wird. Das so erhaltene
 17-Chlor-3 β -acetoxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-17-on wird in 200 ml Methanol mit 4 g
 Natriumborhydrid unter Zusatz von 8 g Cer(III)-nitrat bei 0°C reduziert. Dann wird auf das
 halbe Volumen eingeeengt, mit 30%iger Essigsäure angesäuert und extraktiv mittels
 Chloroform aufgearbeitet. Man erhält 17-Chlor-3 β -acetoxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-
 17 $\alpha\beta$ -ol
¹H-NMR (CDCl₃) 0.80 (s, 3H, H-18), 0.85 (s, 3H, H-19), 2.02 (s, 3H, 3-Acetat) 3.78(m, 1H,
 H-17 α), 4.88 (m, 1H, 3-H) 5.85(m, 1H, H-16)

Stufe 5 17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -tetrahydropyranyloxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-3-on
 Das erhaltene 17-Chlor-3 β -acetoxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-17 $\alpha\beta$ -ol (5 g) wird mit
 3,4-Dihydro-2H-pyran in Gegenwart von Pyridiniumtosylat in 100 ml Dichlormethan in den
 17 $\alpha\beta$ -Tetrahydropyranylether überführt und das Acetat in 3 β -Position wird mit 5 g Kalium-
 hydroxid in 100 ml siedendem Methanol verseift. Man erhält 5 g 17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -tetrahydro-
 pyranloxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-3 β -ol, welches in 120 ml Toluol mit 35 ml Cyclo-
 hexanon und 2 g Aluminiumisopropylat 1 Stunde am Rückfluss erhitzt wird. Nach extraktiver
 Aufarbeitung und Chromatografie an Kieselgel erhält man 17-Chlor-17 $\alpha\beta$ -tetrahydropyranyl-
 oxy-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-3-on

23

Stufe 8 17-Chlor-17aß-hydroxy-17a-homo-5a-H-androst-18-en-3-on

3 g 17-Chlor-17aß-tetrahydropyranyloxy-17a-homo-5a-H-androst-18-en-3-on werden in 150 ml 80% iger Essigsäure 2 Stunden bei 60 °C gerührt. Man neutralisiert mit 2 N Natronlauge und arbeitet extraktiv auf. Nach chromatografischer Reinigung an Kieselgel erhält man 17-Chlor-17aß-hydroxy-17a-homo-5a-H-androst-18-en-3-on

¹H-NMR (CDCl₃) 0.88 (s, 3H, H-18), 1.00 (s, 3H, H-19), 3.80 (m, 1H, H-17a), 5.88 (m, 1H, H-16)

Beispiel 12**Synthese von 17-Chlor-17aß-hydroxy-17a-homo-5a-H-androst-1,18-dien-3-on**

5 g 17-Chlor-17aß-hydroxy-17a-homo-5a-H-androst-18-en-3-on werden unter Rühren in 100 ml THF mit 5 g Pyridiniumhydrobromid-Perbromid versetzt. Nach 15 Minuten gibt man 250 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zu, extrahiert mit Chloroform, trocknet und engt ein. Der Rückstand wird mit 5 g Lithiumcarbonat und 10 g Lithiumbromid in 100 ml DMF 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man läßt abkühlen, verdünnt mit 500 ml Toluol, wäscht mit Wasser, trocknet und engt ein. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatografiert und aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 17-Chlor-17aß-hydroxy-17a-homo-5a-H-androst-1,18-dien-3-on

¹H-NMR (CDCl₃) 0.91 (s, 3H, H-18), 0.99 (s, 3H, H-19), 3.82 (m, 1H, H-17a), 5.85 (m, 1H, H-2), 5.88 (m, 1H, H-16), 7.12 (d, J = 10 Hz, 1H, H-1)

Beispiel 13**Synthese von 17-Chlor-17aß-hydroxy-17a-homo-2-hydroxymethylen-5a-H-androst-18-en-3-on**

4 g 17-Chlor-17aß-hydroxy-17a-homo-5a-H-androst-18-en-3-on werden in 150 ml Toluol mit 3,2 g Natriumhydrid und 8 ml Ameisensäureethylester versetzt. Nach 24 Stunden wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert. Man säuert mit 5 N Salzsäure an, trennt die organische Phase ab, trocknet und engt ein. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatografiert und aus Aceton/Hexan kristallisiert. Man erhält 17-Chlor-17aß-hydroxy-2-hydroxymethylen-17a-homo-5a-H-androst-18-en-3-on ¹H-NMR (DMSO-d₆) 0.65 (s, 3H, H-18), 0.74 (s, 3H, H-19), 5.19 (d, 1H, J = 7 Hz, 2-CHO), 5.79 (m, 1H, H-16)

25

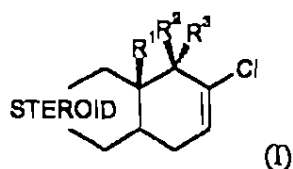
Beispiel 14**Synthese von 17-Chlor-17 α -hydroxy-17a-homo-2-oxa-5 α -H-androst-16-en-3-on**

4 g 17-Chlor-17 α -hydroxy-17a-homo-5 α -H-androst-1,16-dien-3-on werden in 200 ml 90 % iger Essigsäure mit 30 g Bleitetraacetat und 280 mg Osmiumtetroxid umgesetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 500 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2N Natronlauge alkalisiert und drei mal mit 200 ml 2 N Natronlauge extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 5 N Salzsäure angesäuert und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 80 ml THF und 80 ml Methanol gelöst. Unter Rühren werden nacheinander eine Lösung von 1 g Natriumhydrogencarbonat in 75 ml Wasser und 4,2 g Natriumborhydrid zugegeben. Nach 2 Stunden wird mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Essigsäureethylester extrahiert, getrocknet und eingeeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatografiert und aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 17-Chlor-17 α -hydroxy-2-oxa-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-on.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 0.88 (s, 3H, H-18), 0.88 (s, 3H, H-19), 2.22 (dd, J = 18.1, 13.1 Hz, 1H, H-4), 2.53 (dd, J = 18.7, 5.8 Hz, 1H, H-4), 3.80 (m, 1H, H-17a), 3.94 (d, J = 10 Hz, 1H, H-1), 4.28 (d, J = 10 Hz, 1H, H-1), 5.85 (m, 1H, H-16),

Patentansprüche

1 D-Homo-17-chlor-18(17)en Sterole der Formel I



wordn

R¹ für eine C₁₋₈-Alkylgruppe,

R² für eine Hydroxygruppe, C₁₋₁₀-Alkyl-, C₁₋₁₀-Acyl-, C₆₋₁₀-Cycloalkyl-, C₇₋₁₀-Aryl-, C₇₋₁₀-Arylalkyl- oder eine C₇₋₁₀-Alkylaryloxygruppe, und

R³ für ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₁₀-Alkyl-, C₁₋₁₀-Perfluoralkylgruppe,

einen Rest $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{W}$, mit

$n = 0, 1$ oder 2 , und

W für eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom für ein Pseudohalogen oder eine

C₁₋₁₀-Alkyloxygruppe,

elnen Rest $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_p-\text{R}^4$, mit

$m = 0, 1, 2$ oder 3 , $p = 0, 1$ oder 2 , und

R⁴ für ein Wasserstoffatom, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, C₆₋₁₀-Aryl-, C₇₋₁₀-Arylalkyl-, C₇₋₁₀-Alkylarylester, eine Hydroxygruppe, eine C₁₋₁₀-Alkyloxygruppe oder eine C₁₋₁₀-Acyloxygruppe, oder

einen Rest $-(\text{CH}_2)_6\text{C}=\text{CR}^6$ mit

$q = 0, 1$ oder 2 , und

R⁵ für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, C₆₋₁₅-Aryl-, C₇₋₁₅-Araalkyl-, C₇₋₁₅-Alkylaryl- oder einen C₁₋₁₀-Acyloxyrest stehen,



oder

R^2 für ein Wasserstoffatom, eine C_{1-10} -Alkyl-, C_{1-10} -Perfluoralkylgruppe, einen Rest $-(CH_2)_nCH_2W$, mit $n = 0, 1$ oder 2 , und W für eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom für ein Pseudohalogen oder eine C_{1-10} -Alkyloxygruppe, einen Rest $-(CH_2)_mCH=CH(CH_2)_pR^4$ mit $m = 0, 1, 2$ oder 3 , $p = 0, 1$ oder 2 und R^4 für ein Wasserstoffatom, einen C_{1-10} -Alkyl-, C_{6-10} -Aryl-, C_{7-10} -Arylalkyl-, C_{7-10} -Alkylarylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_{1-10} -Alkyloxygruppe oder eine C_{1-10} -Acyloxygruppe, oder einen Rest $-(CH_2)_oC=CR^5$ mit $o = 0, 1$ oder 2 und R^5 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen C_{1-10} -Alkyl-, C_{6-10} -Aryl-, C_{7-10} -Arylalkyl-, C_{7-10} -Alkylaryl- oder C_{1-10} -Acyloxyrest stehen,

und

R^3 für eine Hydroxygruppe, C_{1-10} -Alkyloxy-, C_{1-10} -Acyloxy-, C_{6-10} -Cycloalkylacyloxy-, C_{7-10} -Arylacyloxy-, C_{7-10} -Arylalkyloxy- oder eine C_{7-10} -Alkylaryloxygruppe stehen,

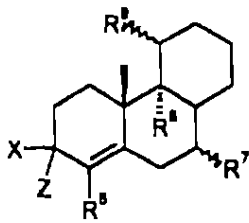
oder

R^2 und R^3 zusammen für eine Keto-, Methylen-, Difluormethylengruppe stehen oder unter Einfluß des 17a-C-Atoms ein Spirooxiran oder ein 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan bilden,

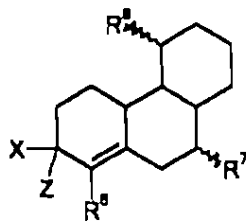


und

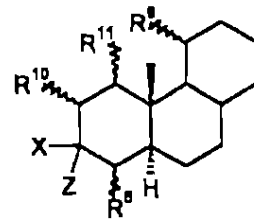
STEREID für ein steroldales Teilringsystem der Formeln A, B, C, D E und F steht, die nachstehend aufgeführt sind,



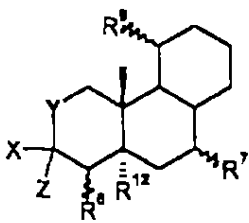
A



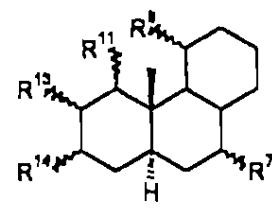
B



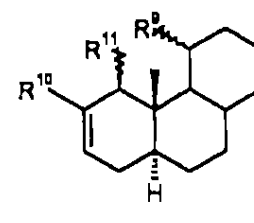
C



D



E



F

wobei

In A sich in 1,2-Stellung eine zusätzliche Doppelbindung und

In B sich in 9,10-Stellung und 11,12-Stellung eine oder zwei zusätzliche Doppelbindungen befinden können,

worin

R⁵ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe,

X und Z jeweils ein Wasserstoffatom oder gemeinsam ein Sauerstoffatom oder eine Hydroxylmethylgruppe,

R⁷ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄ Alkylgruppe oder eine C₁₋₄ Alkenylgruppe,

R⁸ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, gemeinsam mit R⁵ eine Doppelbindung,

- R^9 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe oder gemeinsam mit R^8 eine Doppelbindung,
- R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Nitrilgruppe, eine Hydroxymethylen- oder Formylgruppe,
- R^{11} ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Nitrilgruppe,
- R^{10} und R^{11} neben den o g Bedeutungen zusammen eine Doppelbindung oder eine Methylenbrücke,
- R^{12} ein Wasserstoffatom oder mit R^8 zusammen eine Doppelbindung,
- R^{13} und R^{14} zusammen eine Doppelbindung, einen Oxiraning, einen Thiraning, einen [2,3c] Oxadiazol-, ein [3,2c] Isoxazol- oder ein [3,2c] Pyrazol-Ring, sowie Y ein Sauerstoff oder Stickstoffatom bedeuten,

und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

- 2 Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für eine Methyl- oder Ethylgruppe steht
- 3 Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 oder R^3 eine Hydroxy- oder veresterte Hydroxygruppe, insbesondere eine Formyloxygruppe, Acetyloxygruppe, Propanoyloxygruppe, Butyryloxygruppe, [(trans-4-Butylcyclohexyl)-carbonyloxygruppe-, Phenylpropanoyloxygruppe, iso-Butyryloxygruppe oder Undecanoyloxygruppe darstellen
- 4 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 oder R^2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Propinyl-, Hydroxymethyl-, Chlormethyl-, Brommethyl-, Cyanomethyl-, Azidomethyl-, Rhodanomethyl-, Methoxymethylgruppe bedeuten
- 5 Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass einer der beiden Substituenten R^2 oder R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet

- 6 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R⁵ ein Wasserstoffatom, ein F-, Cl-, Br-Atom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe darstellt
- 7 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass X und Z gemeinsam ein Sauerstoffatom darstellt
- 8 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt
- 9 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R⁸ ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom darstellt
- 10 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R⁹ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, eine Methylgruppe, ein Fluor- oder ein Chloratom darstellt
- 11 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R¹⁰ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Formyl- oder eine Nitrilgruppe darstellt
- 12 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R¹¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt
- 13 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass R¹² ein Wasserstoffatom, eine Hydroxymethyl- oder Formylgruppe darstellt

X1

- 14 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass R^{13} und R^{14} zusammen einen Thilranring, einen [2,3c]Oxadiazol-, einen [3,2c]isooxazol-Ring- oder einen [3,2c]Pyrazol-Ring darstellen
- 15 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass Y ein Sauerstoffatom darstellt.
- 16 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass STERIOD für ein steroidales Ringsystem der Teilformel A steht, wobei die Verbindung zumindest eines der nachfolgend genannten Merkmale aufweist R^1 steht für eine Methylgruppe, R^2 für ein Fluoratom, für ein Chloratom, für ein Bromatom, für eine Hydroxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe, R^3 für eine Methylgruppe, für ein Fluoratom, R^4 für eine Hydroxygruppe
- 17 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass STERIOD für ein steroidales Ringsystem der Teilformel B steht, wobei die Verbindung zumindest eines der nachfolgend genannten Merkmale aufweist. R^1 steht für eine Methylgruppe, R^2 für ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Hydroxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe, R^3 für eine Methylgruppe, R^4 für eine Hydroxygruppe
- 18 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass STERIOD für ein steroidales Ringsystem der Teilformel C steht, wobei die Verbindung zumindest eines der nachfolgend genannten Merkmale aufweist R^5 steht für ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Hydroxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe, R^6 für eine Methylgruppe, R^7 für eine Hydroxygruppe, R^{10} für eine Hydroxymethyl- oder Formylgruppe

K2

- 19 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass STERIOD für ein steroidales Ringsystem der Teilformel D steht, wobei die Verbindung zumindest eine der nachfolgend genannten Merkmale aufweist: R¹ steht für eine Methylgruppe, R⁶ für ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Hydroxygruppe oder eine Trifluormethylgruppe, R⁷ für eine Methylgruppe, R⁸ für eine Hydroxygruppe, y für ein Sauerstoffatom
- 20 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass STERIOD für ein steroidales Ringsystem der Teilformel E steht, wobei die Verbindung zumindest eine der nachfolgend genannten Merkmale aufweist: R¹ steht für eine Methylgruppe, R⁸ für eine Hydroxygruppe
- 21 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 20, nämlich
- 1) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on (1),
 - 2) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on (2),
 - 3) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
 - 4) 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
 - 5) 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on (4),
 - 6) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on (3),
 - 7) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-brom-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
 - 8) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-fluor-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
 - 9) 17-Chlor-17 α -hydroxy-4-trifluormethyl-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
 - 10) 17-Chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
 - 11) 17-Chlor-11 β ,17 α -dihydroxy-9 α -fluor-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-on,
 - 12) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on (5),
 - 13) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on (6),
 - 14) 17-Chlor-4,17 α -dihydroxy-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on,
 - 15) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on,
 - 16) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandrost-1,4,16-trien-3-on,
 - 17) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on (7),
 - 18) 17-Chlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on (8),
 - 19) 4,17-Dichlor-17 α -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,

23

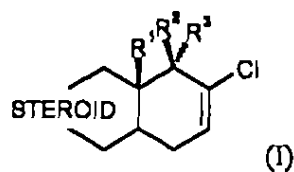
- 20) 17-Chlor-4,17a β -dihydroxy-7 α -methyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 21) 17-Chlor-4,17a β -dihydroxy-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on (10),
- 22) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on (8),
- 23) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-brom-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 24) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-fluor-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 25) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-trifluormethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 26) 17-Chlor-11 β ,17a β -dihydroxy-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 27) 17-Chlor-11 β ,17a β -dimethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 28) 17-Chlor-17a β -hydroxy-7 α ,11 β -dimethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 29) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-17a-homo-estra-4,9,16-trien-3-on,
- 30) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 31) 17-Chlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 32) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 33) 17-Chlor-17a β -hydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 34) 17-Chlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 35) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 36) 17-Chlor-4,17a β -dihydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 37) 17-Chlor-4,17a β -dihydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 38) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 39) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-brom-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 40) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-fluor-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 41) 17-Chlor-17a β -hydroxy-4-trifluormethyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 42) 17-Chlor-11 β ,17a β -dihydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 43) 17-Chlor-11 β ,17a β -dimethyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 44) 17-Chlor-17a β -hydroxy-7 α ,11 β -dimethyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 45) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,9,16-trien-3-on,
- 46) 17-Chlor-17a β -hydroxy-13-ethyl-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 47) 17-Chlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 48) 4,17-Dichlor-17a β -hydroxy-7 α -methyl-13-ethyl-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-on,
- 49) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-5 α -androstat-16-en-3-on (11),
- 50) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-7 α -methyl-5 α -androstat-16-en-3-on,
- 51) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2-hydroxymethylen-5 α -androstat-16-en-3-on (13),
- 52) 17-Chlor-17a β -hydroxy-17a-homo-2 α -methyl-5 α -androstat-16-en-3-on,

- 53) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-1 α -methyl-5 α -androster-16-en-3-on,
- 54) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-5 α -androster-2, 16-dien,
- 55) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-2-methyl-5 α -androster-2, 16-dien,
- 56) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-2-cyano-5 α -androster-2, 16-dien,
- 57) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-2-formyl-5 α -androster-2, 16-dien,
- 58) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-[2,3c] oxadiazol -5 α -androster-16-en,
- 59) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-[3,2c]isoxazol-5 α -androster-16-en,
- 60) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-[3,2c] pyrazol-5 α -androster-16-en,
- 61) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-2 β ,3 β -epithio-5 α -androster-16-en,
- 62) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-2 α ,3 α -epithio-5 α -androster-16-en,
- 63) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-2-oxa-5 α -androster-16-en-3-on (14),
- 64) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-5 α -androster-1,16-dien-3-on (12),
- 65) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-1-methyl-5 α -androster-1,16-dien-en-3-on,
- 66) 17-Chlor-17 α -hydroxy-17 β -homo-2-methyl-5 α -androster-1,16-dien-en-3-on,
- 67) 17-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 68) 17-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 69) 17-Chlor-17 α -ethyl-17 β -hydroxy-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 70) 17-Chlor-17 α -ethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 71) 17-Chlor-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 72) 17-Chlor-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 73) 17-Chlor-17 α -hydroxymethyl-17 β -hydroxy-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 74) 17-Chlor-17 α -hydroxymethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 75) 17-Chlor-17 α -chloromethyl-17 β -hydroxy-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 76) 17-Chlor-17 α -chloromethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 77) 17-Chlor-17 α -bromomethyl-17 β -hydroxy-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 78) 17-Chlor-17 α -bromomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 79) 17-Chlor-17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 80) 17-Chlor-17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 81) 17-Chlor-17 α -azidomethyl-17 β -hydroxy-17 β -homoandroster-4,16-dien-3-on,

- 82) 17-Chlor-17 α -azidomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 83) 17-Chlor-17 α -rhodanomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 84) 17-Chlor-17 α -rhodanomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 85) 17-Chlor-17 α -methoxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 86) 17-Chlor-17 α -methoxymethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homoandroster-4,16-dien-3-on,
- 87) 17-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 88) 17-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 89) 17-Chlor-17 α -ethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 90) 17-Chlor-17 α -ethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 91) 17-Chlor-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 92) 17-Chlor-17 α -ethinyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 93) 17-Chlor-17 α -hydroxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 94) 17-Chlor-17 α -hydroxymethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 95) 17-Chlor-17 α -chlormethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 96) 17-Chlor-17 α -chlormethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 97) 17-Chlor-17 α -brommethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 98) 17-Chlor-17 α -brommethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 99) 17-Chlor-17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 100) 17-Chlor-17 α -cyanomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 101) 17-Chlor-17 α -azidomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 102) 17-Chlor-17 α -azidomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 103) 17-Chlor-17 α -rhodanomethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 104) 17-Chlor-17 α -rhodanomethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 105) 17-Chlor-17 α -methoxymethyl-17 β -hydroxy-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on,
- 106) 17-Chlor-17 α -methoxymethyl-17 β -hydroxy-7 α -methyl-17 α -homo-estra-4,16-dien-3-on

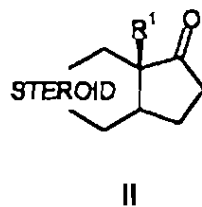
46

- 22 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 21 mit der allgemeinen Formel I



umfassend

- a) die Umsetzung der Enolverbindungen der 17-Ketone gemäß der allgemeinen Formel II



worin

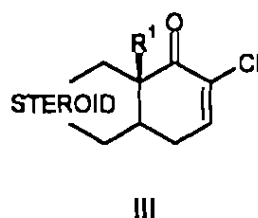
R¹ und STERIOD die in den Ansprüchen 1 bis 10 gegebene Bedeutung haben oder folgende Steroidgrundkörper für die Teilstrukturen A-F

- A 6-Methoxy-3,5-cyclo-androstan-17-on,
 B 3,3-Dimethoxy-~~estr~~-5(10)-en-17-on,
 18a-Homo-3,3-dimethoxy-~~estr~~-5(10)-en-17-on,
 C,D,E,F Epiandrosteron

bedeuten kann,

mit Dichlorcarben

zu Verbindungen der allgemeinen Formel III



47

worin STERIOD die Teilstrukturen A-F bzw. die oben genannten Steroidgrundkörper bedeuten kann,

und

b) Reduktion und ggf. Substitution der Verbindungen der Formel III

- 23 Verfahren nach Anspruch 22, wobei die in den Teilstrukturen A-F bzw. in den Steroidgrundkörpern enthaltenen funktionellen Gruppen geschützt sind
- 24 Verfahren nach Anspruch 22 oder 23 dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) die entsprechenden Trialkylallylenolether-Derivate der Verbindungen der Formel II eingesetzt werden
- 25 Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21
- 26 Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21 für den Hormonersatztherapie (HRT) bei Mann und Frau
- 27 Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21 zur Fertilitätskontrolle bei Mann und Frau
- 28 Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln enthaltend Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21 zur Behandlung hormonabhängiger Krankheiten bei Mann und Frau
- 29 Verfahren nach Anspruch 28 dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit Endometriose, Mammakarzinom oder Hypogonadismus ist



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/003792

48

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07J63/00 A61K31/565 A61P5/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07J A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AVERY M A ET AL "Synthesis and testing of 17a beta -hydroxy-7 alpha -methyl-D-homoestr a-4,16-dien-3-one a highly potent orally active androgen" STEROIDS STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol 55, no 2, February 1990 (1990-02), pages 59-64, XP002118688 ISSN 0039-128X cited in the application page 63, table 1, compounds 3,4 page 63, column 1, paragraph 6 -/-	1-29
☒ 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 doubt on priority, state(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed T* later document published after the International filing date or priority date and set 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 A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 17 August 2005		Date of mailing of the International search report 29/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentleer 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8040, Tlx 311 661 epo nl, Fax (+31-70) 340-8018		Authorized officer Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/003792

49

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 788 218 A (TANABE ET AL) 29 November 1988 (1988-11-29) column 2, lines 66-68 column 27 - column 28, table 1	1-29
A	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, "Preparation of 11 beta -aryl-D-homoestra-4,16-dienes as contraceptives" XP002341061 retrieved from STN Database accession no 1994 323998 abstract -& DATABASE EPODOC EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL, XP002341062 abstract & CN 1 074 910 CN (SCHERING AG, GERMANY) 21 November 2001 (2001-11-21)	1-29
A	WO 92/11279 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN) 9 July 1992 (1992-07-09) cited in the application page 21, lines 4-9 page 18, paragraph 5 page 19, paragraph 3	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP2005/003792

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 4788218	A	29-11-1988	DK	27286 A	20-01-1986
			EP	0182808 A1	04-06-1986
			FI	860253 A	20-01-1986
			JP	61502186 T	02-10-1986
			NO	860177 A	20-01-1986
			WO	8505361 A1	05-12-1985
CN 1074910	CN	09-08-1995	EP	0640294 A1	01-03-1995
			HK	1006513 A1	05-03-1999
			AT	132011 T	15-01-1996
			AU	671917 B2	12-09-1996
			AU	6747294 A	02-03-1995
			CA	2117408 A1	22-02-1995
			CN	1106229 A ,C	09-08-1995
			DE	69301149 D1	08-02-1996
			DE	69301149 T2	15-05-1996
			DK	640294 T3	09-04-1996
			ES	2082567 T3	16-03-1996
			GR	3019095 T3	31-05-1996
			GR	3032239 T3	27-04-2000
			JP	3514832 B2	31-03-2004
			JP	7147928 A	13-06-1995
			US	5523100 A	04-06-1996
			ZA	9405381 A	10-03-1995
WO 9211279	A	09-07-1992	DE	4042005 A1	25-06-1992
			AT	171948 T	15-10-1998
			AU	664543 B2	23-11-1995
			AU	9098291 A	22-07-1992
			DE	59109063 D1	12-11-1998
			WO	9211279 A1	09-07-1992
			EP	0567472 A1	03-11-1993
			FI	932873 A	21-06-1993
			HU	67262 A2	28-03-1995
			JP	3048637 B2	05-06-2000
			JP	6505709 T	30-06-1994
			NO	932276 A	20-08-1993
			US	5519027 A	21-05-1996

50

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07J63/00 A61K31/565 A61P5/26

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07J A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag Anspruch Nr.
A	AVERY M A ET AL "Synthesis and testing of 17 α beta -hydroxy-7 α methyl-D-homooestr a-4,16-dien-3-one a highly potent orally active androgen" STERIODS STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Bd 55, Nr 2, Februar 1990 (1990-02), Seiten 59-64, XP002118688 ISSN 0039-128X In der Anmeldung erwähnt Seite 63, Tabelle 1, Verbindungen 3,4 Seite 63, Spalte 1, Absatz 6 -/-	1-29



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentanträge

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

- A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik darstellt, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- E¹ Mitteilungs Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die die Veröffentlichungsdatei einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- O¹ Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- P¹ Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T¹ Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie eingegeben ist

X¹ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y¹ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer 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 relevant ist

A¹ Veröffentlichung, die Mitglied desselben Patentantrags ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17 August 2005

Abgeschlossen am internationalen Recherchenbericht

29/08/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentplatz 2
NL - 25180 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx 31 861 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Watchorn, P

62

C.(Fortsetzung) AUS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 788 218 A (TANABE ET AL) 29 November 1988 (1988-11-29) Spalte 2, Zeilen 66-68 Spalte 27 - Spalte 28, Tabelle 1	1-29
A	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, "Preparation of 11 beta -aryl-D-homoestra-4,16-dienes as contraceptives" XP002341061 gefunden im STN Database accession no 1994 323998 Zusammenfassung -& DATABASE EPODOC EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL, XP002341062 Zusammenfassung & CN 1 074 910 CN (SCHERING AG, GERMANY) 21 November 2001 (2001-11-21)	1-29
A	WO 92/11279 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN) 9 Juli 1992 (1992-07-09) In der Anmeldung erwähnt Seite 21, Zeilen 4-9 Seite 18, Absatz 5 Seite 19, Absatz 3	1-29

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Anmeldezeichen

PCT/EP2005/003792

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4788218 A	29-11-1988	DK 27286 A	20-01-1986
		EP 0182808 A1	04-06-1986
		FI 860253 A	20-01-1986
		JP 61502186 T	02-10-1986
		NO 860177 A	20-01-1986
		WO 8505361 A1	05-12-1985
CN 1074910 CN	09-08-1995	EP 0640294 A1	01-03-1995
		HK 1006513 A1	05-03-1999
		AT 132011 T	15-01-1996
		AU 671917 B2	12-09-1996
		AU 6747294 A	02-03-1995
		CA 2117408 A1	22-02-1995
		CN 1106229 A ,C	09-08-1995
		DE 69301149 D1	08-02-1996
		DE 69301149 T2	15-05-1996
		DK 640294 T3	09-04-1996
		ES 2082567 T3	16-03-1996
		GR 3019095 T3	31-05-1996
		GR 3032239 T3	27-04-2000
		JP 3514832 B2	31-03-2004
		JP 7147928 A	13-06-1995
		US 5523100 A	04-06-1996
		ZA 9405381 A	10-03-1995
WO 9211279 A	09-07-1992	DE 4042005 A1	25-06-1992
		AT 171948 T	15-10-1998
		AU 664543 B2	23-11-1995
		AU 9098291 A	22-07-1992
		DE 59109063 D1	12-11-1998
		WO 9211279 A1	09-07-1992
		EP 0567472 A1	03-11-1993
		FI 932873 A	21-06-1993
		HU 67262 A2	28-03-1995
		JP 3048637 B2	05-06-2000
		JP 6505709 T	30-06-1994
		NO 932276 A	20-08-1993
		US 5519027 A	21-05-1996

- (12) **Publicación de la solicitud Internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación Internacional** 20 de octubre de 2005 (20 10 2005)
 (10) **Número de publicación Internacional** WO 2005/097819 A1
-

- (51) **Clasificación Internacional de patentes** C07J 63/00, A61K 31/565, A61P 5/26
 (21) **Número de solicitud Internacional** PCT/EP2005/003782
 (22) **Fecha de presentación Internacional** 7 de abril de 2005 (07 04 2005)
 (25) **Idioma de la presentación** alemán
 (26) **Idioma de la publicación** alemán
 (30) **Antecedentes de prioridad**
 10 2004 018 441 0 del 8 de abril de 2004 (08 04 2004) DE
 (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US)**
SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE], Müllerstrasse 178, 13353 Berlin
 (DE)
 (72) **Inventores, y**
 (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US)** **RING, Sven** [DE/DE], Ziegenhainer
 Oberweg 3, 07749 Jena (DE) **WYRWA, Ralf** [DE/DE], Burgstrasse 47, 07751
 Rothenstein (DE) **KAUFMANN, Günter** [DE/DE], Schillbachstrasse 41, 07743
 Jena (DE)
 (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
 tipo de protección nacional disponible) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
 BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
 ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ,
 LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
 OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
 TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
 (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
 tipo de protección regional disponible) Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
 MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente
 OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

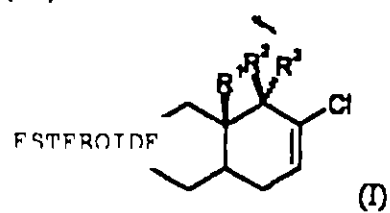
Publicado

- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha límite otorgado para realizar enmiendas en las reivindicaciones y será republicado en la eventualidad de enmiendas

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

-
- (54) **Título** D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides

(57) Resumen

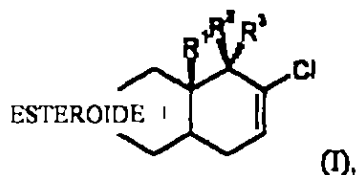


La invención se refiere a D-homo-17-clor-16(17)-en-esteroides de la fórmula I con actividad andrógena, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso para preparar medicamentos

D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se relaciona con D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la fórmula general I,



con un procedimiento para su preparación, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y con su uso para preparar medicamentos de efecto andrógeno

El documento WO 99/46279 revela D-homo-16-cloro-17-oxoesteroides que inhiben la 17 β -hidroxisteroide-dehidrogenasa El documento DE 19712488 revela sulfamatos de D-homoestratrienos que son insustituídos en el carbono-17 α Los D-homo-17 α -cloro-16(17)eno esteroides presentan efecto antiandrógeno (EP 52799) A partir del documento DE 2700267 se conocen pregnanos y androstanos D-homo-17 α -substituidos en los que falta la unión doble 16(17) Tales compuestos tienen efecto anestésico

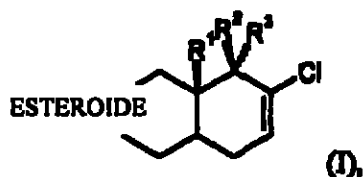
En el estado de la técnica también se conocen D-homo-11 β -aril-17-cloro-16(17)eno esteroides que son potentes anti-gestágenos (DE 4042005, Steroids, 1994, 59, 176-80) También se conoce la 17 $\alpha\beta$ -hidroxi-7 α -metil-D-homoestra-4,16-dien-3-ona, la que presenta propiedades andrógenas y antigonadotrópicas (Steroids, 1990, 55, 59-64) Hasta ahora no se

51

conocen los D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la serie androstano-, 19-norandrostano- y 13-etilgonano

Por lo tanto, el objeto de la presente invención consiste en ofrecer nuevos compuestos de efecto andrógeno

Este objeto se cumple por medio de D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la fórmula I



donde

R^1 es un grupo alquilo- C_{1-6} ,

R^2 es un grupo hidroxil, C_{1-10} -alquiloxil, C_{1-15} -aciloxil, C_{6-15} -cicloalquilaciloxil-, C_{7-15} -arilaciloxil, C_{7-15} -arilalquiloxil o un grupo C_{7-15} -alquilariloxil, y

R^3 es átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-10} -alquilo-, C_{1-10} -perfluoralquilo,

un radical- $(CH_2)_nCH_2W$, con $n = 0, 1$ o 2 , y

W es un grupo hidroxil, un átomo de halógeno para un pseudohalógeno o un grupo C_{1-10} -alquiloxil,

un radical $-(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^4$, con $m = 0, 1, 2$ o 3 , $p = 0, 1$ o 2 , y

R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical C_{1-10} -alquilo-, C_{6-15} -arilo-, C_{7-15} -arilalquilo-, C_{7-15} -alquilarilo, un grupo hidroxil, un grupo C_{1-10} -alquiloxil o un grupo C_{1-10} -aciloxil, o

un radical $-(CH_2)_o C=CR^5$ con

$o = 0, 1 \text{ o } 2$, y

R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -aril-, C_{7-15} -aralquilo, C_{7-15} -alquilarilo o C_{1-10} -aciloxi, o

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-10} -alquilo, C_{1-10} -perfluoralquilo,

un radical $-(CH_2)_n CH_2 W$, con $n = 0, 1 \text{ o } 2$, y

W es un grupo hidroxil, un átomo de halógeno para un pseudohalógeno o un grupo C_{1-10} -alquiloxi,

un radical $(CH_2)_m - CH=CH(CH_2)_p - R^4$ con $m = 0, 1, 2 \text{ o } 3$,

$p = 0, 1 \text{ o } 2$ y

R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -arilo, C_{7-15} -arilalquilo, C_{7-15} -alquilarilo, un grupo hidroxil, un grupo C_{1-10} -alquiloxi o un grupo C_{1-10} -aciloxi, o

un radical $-(CH_2)_o C=CR^5$ con

$o = 0, 1 \text{ o } 2$ y

R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -aril-, C_{7-15} -aralquilo, C_{7-15} -alquilarilo o C_{1-10} -aciloxi,

y

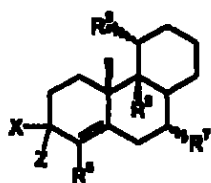
R^3 es un grupo hidroxil, C_{1-10} -alquiloxi, C_{1-15} -aciloxi, C_{6-15} -cicloalquilaciloxi, C_{7-15} -arilaciloxi, C_{1-15} -arilalquiloxi o C_{7-15} -alquilariloxi, o

159

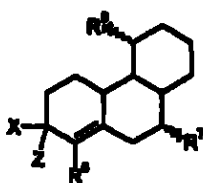
R^2 y R^3 juntos son un grupo ceto-, metileno-, difluor-
metileno- o incluyendo el átomo de C-17 α forma un
espirooxirano o un 2,2-dimetil-1,3-dioxolano,

y

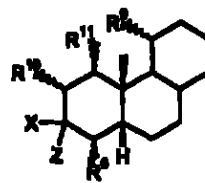
ESTEROIDE es uno de los sistemas de anillo esteroides
parciales de la fórmula A, B, C, D, E y F que se mencionan a
continuación,



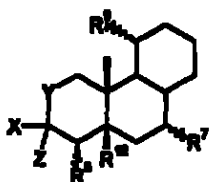
A



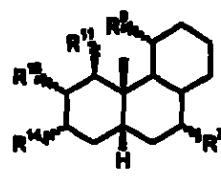
B



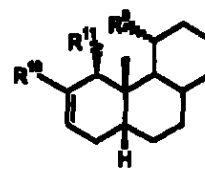
C



D



E



F

pudiendo haber

en A, en la posición 1,2, una unión doble adicional y
en B, en la posición 9,10 y en la posición 11,12, una o
dos uniones dobles adicionales,

donde

R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
grupo hidroxil, un grupo metilo o un grupo
trifluorometilo,

X y Z son, cada uno, un átomo de hidrógeno o juntos son un átomo de oxígeno o un grupo hidroximinio,

R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₆-alquilo o un grupo C₁₋₆-alqueno,

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, y junto con R⁹ es una unión doble

R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo o junto con R⁸ es una unión doble,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo nitrilo, un grupo hidroximetileno o formilo,

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo nitrilo,

R¹⁰ y R¹¹ significan juntos, además de los significados mencionados más arriba, una unión doble o un puente metileno,

R¹² es un átomo de hidrógeno o junto con R⁶, es una unión doble,

R¹³ y R¹⁴ son juntos, una unión doble, un anillo oxirano, un anillo tiorano, un anillo [2,3c] oxadiazol, un anillo [3,2c]isoxazol o un anillo [3,2c] pirazol, e

Y es un átomo de oxígeno o de nitrógeno, y sus sales farmacéuticamente aceptables

Las líneas sinuosas en R⁶, R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ significan que estos sustituyentes pueden estar en posición

α o β

Los compuestos de la invención poseen actividad andrógena

El grupo C_{1-6} -alquilo es un radical alquilo ramificado o lineal, que está formado p ej , por un grupo -metilo, -etilo, -n-propilo, -i-propilo, -n-butilo, -i-butilo o ter-butilo, o grupos -n-pentilo, -i-pentilo, -n-hexilo-, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo

El término átomo de halógeno significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo

R^1 significa preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo, prefiriéndose particularmente el grupo metilo

R^2 significa preferentemente un grupo hidroxí o un grupo hidroxí esterificado, un grupo formiloxi, acetiloxi-, propanoiloxi, butiriloxi, [(trans-4-butilciclohexil)carboniloxi, fenilpropanoiloxi, iso-butililoxi o undecanoiloxi

R^3 significa preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo -metilo, -etilo, -etinilo, -hidroximetilo, -clorometilo, -bromometilo, -cianometilo, -azidometilo, -rodanometilo, -metoximetilo

Los sustituyentes de R^2 y R^3 mencionados más arriba también se prefieren cuando se intercambia el sustituyente R^2 por el R^3 , prefiriéndose particularmente la variante mencionada más arriba

R⁶ significa preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de F-, Cl-, Br-, un grupo hidroxil, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

X y Z son preferentemente juntos un átomo de oxígeno,

R⁷ es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R⁸ es preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

R⁹ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil-, un grupo metilo, un átomo de flúor o de cloro,

R¹⁰ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, formilo o nitrilo,

R¹¹ es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R¹² es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroximetilo o formilo,

R¹³ y R¹⁴ son juntos, con preferencia un anillo tiazano, una anillo [2,3c] oxadiazol, un anillo [3,2c] isooxazol o un anillo [3,2c] pirazol e

Y significa preferentemente un átomo de oxígeno

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo esteroide de la fórmula parcial A, preferentemente

R¹ es un grupo metilo,

R⁶ es un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo

trifluorometilo o un grupo hidroxil,

R⁷ es un grupo metilo,

R⁸ es un átomo de flúor y/o

R⁹ es un grupo hidroxil

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo esteroide de la fórmula parcial B, preferentemente

R¹ es un grupo metilo,

R² es un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxil,

R³ es un grupo metilo y / o

R⁴ es un grupo hidroxil

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo de la fórmula parcial C, preferentemente

R⁵ es un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxil,

R⁶ es un grupo metilo,

R⁷ es un grupo hidroxil y / o

R¹² es un grupo hidroximetilo o formilo

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo de la fórmula parcial D,

R¹ es un grupo metilo,

R² es un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo hidroxil,

R³ es un grupo metilo y / o

Y es un átomo de oxígeno

6A

Cuando ESTEROIDE representa un sistema de anillo de la fórmula parcial E, preferentemente

R¹ es un grupo metilo y / o

R⁹ es un grupo hidroxil

Los siguientes compuestos son preferidos

- 1) 17-cloro-17a β -hidroxil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona (1),
- 2) 17-cloro-17a β -hidroxil-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona (2),
- 3) 4,17-dicloro-17a β -hidroxil-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 4) 17-cloro-4,17a β -dihidroxil-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 5) 17-cloro-4,17a β -dihidroxil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona (4),
- 6) 4,17-dicloro-17a β -hidroxil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona, (3),
- 7) 17-cloro-17a β -hidroxil-4-bromo-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 8) 17-cloro-17a β -hidroxil-4-fluoro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 9) 17-cloro-17a β -hidroxil-4-trifluormetil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 10) 17-cloro-11 β ,17a β -dihidroxil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,

168
65

- 11) 17-cloro-11 β ,17a β -dihidroxi-9 α -fluoro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 12) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona (5),
- 13) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona (6),
- 14) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona,
- 15) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona,
- 16) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona,
- 17) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (7),
- 18) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (8),
- 19) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 20) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 21) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (10),
- 22) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (9),
- 23) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-bromo-17a-homo-estra-4,16-dien-

- 3-ona,
- 24) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-fluoro-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 25) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-trifluormetil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 26) 17-cloro-11ß,17aß-dihidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 27) 17-cloro-11ß,17aß-metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 28) 17-cloro-17aß-hidroxi-7α,11ß-dimetil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 29) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-17a-homo-estra-4,9,16-trien-3-ona,
 - 30) 17-cloro-17aß-hidroxi-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
 - 31) 17-cloro-17aß-hidroxi-7α-metil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
 - 32) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-7α-metil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
 - 33) 17-cloro-17aß-hidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 34) 17-cloro-17aß-hidroxi-7α-metil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 35) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-7α-metil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 36) 17-cloro-4,17aß-dihidroxi-7α-metil-13-etil-17a-homo-
-

- estra-4,16-dien-3-ona,
- 37) 17-cloro-4,17aß-dihidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 38) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 39) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-bromo-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 40) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-fluoro-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 41) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-trifluormetil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 42) 17-cloro-11ß,17aß-dihidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 43) 17-cloro-11ß,17aß-dimetil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 44) 17-cloro-17aß-hidroxi-7 α ,11ß-dimetil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 45) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,9,16-trien-3-ona,
- 46) 17-cloro-17aß-hidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 47) 17-cloro-17aß-hidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 48) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
-

18

- 49) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -androst-16-en-3-ona
(11),
- 50) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-7 α -metil-5 α -androst-
16-en-3-ona,
- 51) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-hidroximetilen-5 α -
androst-16-en-3-ona (13),
- 52) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 α -metil-5 α -androst-
16-en-3-ona,
- 53) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-1 α -metil-5 α -androst-
16-en-3-ona,
- 54) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -androst-2,16-dieno,
- 55) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-metil-5 α -androst-2,
16-dieno,
- 56) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-ciano-5 α -androst-2,
16-dieno,
- 57) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-formil-5 α -androst-2,
16-dieno,
- 58) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-[2,3c]oxadiazol-5 α -
androst-16-eno,
- 59) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-[3,2c]isoxazol-5 α -
androst-16-eno,
- 60) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-[3,2c]pirazol-5 α -
androst-16-eno,
- 61) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 β ,3 β -epitio-5 α -
androst-16-eno,

- 62) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 α ,3 α -epitio-5 α -andro-16-eno,
- 63) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-oxa-5 α -andro-16-en-3-ona (14),
- 64) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -andro-1,16-dien-3-ona (12),
- 65) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-1-metil-5 α -andro-1,16-dien-en-3-ona,
- 66) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-metil-5 α -andro-1,16-dien-en-3-ona,
- 67) 17-cloro-17a α -metil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 68) 17-cloro-17a α -metil-17a β -hidroxi-7a-metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 69) 17-cloro-17a α -etil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 70) 17-cloro-17a α -etil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 71) 17-cloro-17a α -etinil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 72) 17-cloro-17a α -etinil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 73) 7-cloro-17a α -hidroximetil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 74) 17-cloro-17a α -hidroximetil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-

70

- homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 75) 17-cloro-17 α -clorometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 76) 17-cloro-17 α -clorometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 77) 17-cloro-17 α -bromometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 78) 17-cloro-17 α -bromometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 79) 17-cloro-17 α -cianometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 80) 17-cloro-17 α -cianometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 81) 17-cloro-17 α -azidometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 82) 17-cloro-17 α -azidometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 83) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 84) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 85) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 α -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 86) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 α -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,

21

- 87) 17-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 88) 17-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 89) 17-cloro-17 α -etil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 90) 17-cloro-17 α -etil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 91) 17-cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 92) 17-cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 93) 17-cloro-17 α -hidroximetil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 94) 17-cloro-17 α -hidroximetil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 95) 17-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 96) 17-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 97) 17-cloro-17 α -bromometil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 98) 17-cloro-17 α -bromometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 99) 17-cloro-17 α -cianometil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-

72

- 4,16-dien-3-ona,
- 100) 17-cloro-17 α -cianometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 101) 17-cloro-17 α -azidometil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 102) 17-cloro-17 α -azidometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 103) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 104) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 105) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 106) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Los compuestos de la invención poseen actividad andrógena in vitro y también in vivo (Ensayo de Hershberg en ratas)

Las siguientes afinidades de fijación en el receptor andrógeno ilustran la actividad in vitro

Ensayos de fijación en el receptor

Medición de la afinidad de fijación en el receptor andrógeno

La afinidad de fijación fue determinada por la fijación competitiva de una hormona de fijación específica marcada 3H

18 23
23

(marcador) y el compuesto a ensayar en receptores del citosol de determinados 6rganos animales El objetivo era determinar la saturaci3n del receptor y el equilibrio de la reacci3n

Se co-incub3 el marcador y concentraciones crecientes del compuesto de estudio (competidor) con fracciones de citosol que contenian el receptor a 0-4°C durante 18 h Despu3s de separar el marcador que no se habia fijado con suspensi3n de carb3n/dextrano se midi3 la parte de marcador fijada en el receptor para cada concentraci3n y se determin3 la IC50 de la serie de concentraciones Del cociente de los valores IC50 de la sustancia de referencia y la sustancia de ensayo (x 100%) se calcul3 la afinidad de fijaci3n molar relativa (RBA) (RBA de la sustancia de referencia = 100%)

Se seleccionaron las siguientes condiciones de incubaci3n

Citosol de pr3stata de rata castrada, las pr3statas se conservaron a -30°C,

Amortiguador TED con 10% glicerol y 2 pM triamcinolonacetona

Marcador 3H-metribolona 4 nM,

Sustancia de referencia 5α-dihidrotestosterona (DHT)

Compuesto	RBA %
DHT	100
2	46

74

9	51
17	80
18	105
21	70

Los D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la invención demostraron ventajosamente una afinidad de fijación muy elevada en el receptor andrógeno

Los resultados de estos ensayos auguran resultados promisorios para los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, tanto para el control de la fertilidad masculina y femenina, la terapia de sustitución hormonal (HRT) tanto en el hombre como en la mujer, como para el tratamiento de enfermedades de origen hormonal en el hombre y la mujer tales como endometriosis, carcinoma de mama o hipogonadismo

De allí que también sean objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un D-homo-17-clor-16(17)-eno-esteroide de la fórmula general (I) o su sal, si fuera necesario junto con sustancias auxiliares y excipientes de uso farmacéutico

Estas composiciones farmacéuticas y medicamentos pueden ser previstos para aplicación oral, rectal, vaginal, subcutánea, percutánea, transdérmica, bucal, intravenosa o intramuscular Además de excipientes y/o diluyentes habituales contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I o su sal Los medicamentos de la presente inven-

ción se preparan de manera conocida y en dosis apropiadas, con los excipientes o diluyentes sólidos o líquidos habituales y las sustancias auxiliares técnico-farmacéuticas adecuadas según la forma de aplicación deseada. Las preparaciones preferidas son para administración oral. Tales formas de administración son p. ej. Comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas, píldoras, parches, polvos, soluciones, o suspensiones o también formas de depósito.

Naturalmente que también son posibles preparaciones para administración parenteral, como soluciones inyectables. Otras preparaciones pueden ser en forma de supositorios y de medios para uso vaginal.

Los comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con sustancias auxiliares conocidas, tales como diluyentes inertes como dextrosa, azúcar, sorbita, manita, polivinilpirrolidona, sustancias que favorecen la disgregación del comprimido como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes como almidón o gelatina, sustancias deslizantes como estearato de magnesio o talco y/o sustancias destinadas a obtener un efecto de depósito como carboxilpolimetileno, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o polivinilacetato. Los comprimidos también pueden constar de varias capas.

Las grageas se pueden obtener recubriendo núcleos análogos a los comprimidos con sustancias habituales para

12/26

este fin, como p ej polivinilpirrolidona o goma-laca, goma arábica, talco, óxido de titanio o azúcar También el recubrimiento de las grageas puede ser de varias capas y usarse las sustancias auxiliares mencionadas para los comprimidos

Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de la fórmula general I de la invención pueden contener adicionalmente sustancias mejoradoras del sabor tales como sacarina, ciclamato o azúcar y p ej Sustancias aromáticas como vainillina o extracto de naranja También pueden contener sustancias que favorecen la suspensión como carboximetilcelulosa sódica o sustancias conservantes como p-hidroxibenzoatos

Las cápsulas que contienen compuestos de la fórmula general I se pueden preparar mezclando el o los compuestos de la fórmula general I con un excipiente inerte como azúcar de lecha o sorbita y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina Se pueden preparar supositorios apropiados, por ejemplo, mezclando con excipientes previstos para ese fin como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados

Para preparar los compuestos de la fórmula general I con las estructuras parciales A-F se pueden emplear estructuras esteroides básicas conocidas Se pueden usar p ej , las siguientes estructuras esteroides básicas

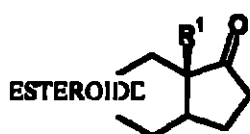
Para A 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona

177

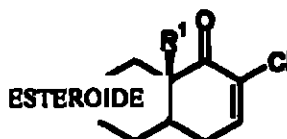
Para B 3,3-dimetoxi-estr-5(10)-en-17-ona (DD 79-213049), 18a homo-3,3-dimetoxi-estr-5(10)-en-17-ona

Para C,D,E,F epiandrosterona

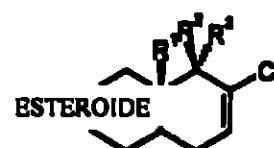
También se pueden usar compuestos de la fórmula general II con las estructuras parciales A-F que se protegen de manera apropiada con métodos conocidos para el técnico



II



III



I

Para preparar los compuestos de la fórmula general I con las estructuras parciales A-F se hacen reaccionar compuestos enólicos de la 17-cetona de la fórmula general II con las estructuras parciales A-F, que han sido debidamente protegidas o las estructuras básicas esteroides mencionadas más arriba con diclorocarbano, con lo cual se obtienen compuestos de la fórmula general III, donde ESTEROIDE puede significar las estructuras parciales A-F o las estructuras básicas esteroides. Los compuestos enólicos de las 17-cetonas que se usan preferentemente son éteres de trialquilsilileno. Como es de conocimiento del técnico, el diclorocarbano se puede obtener a partir de cloroformo, por tratamiento con bases como p ej hidróxido de potasio o a partir de sal sódica del ácido tricloracético, calentando en un solvente apropiado como p ej dimetoxietano, tetra-

28

cloretileno o cloroformo, convenientemente con adición de un catalizador de transferencia de fase. A continuación, los compuestos de la fórmula general III se reducen y en caso necesario se sustituyen según métodos corrientes, conocidos por el técnico para compuestos de la fórmula general I.

Los ácidos inorgánicos que se pueden usar para formar sales farmacéuticamente tolerables de los compuestos de la fórmula general I de la invención son, entre otros ácido clorhídrico, -bromhídrico, -sulfúrico y -fosfórico, los ácidos orgánicos que se pueden usar son, entre otros ácido acético, -propiónico, -maleico, -fumárico, -succínico, -benzoico, -ascórbico, -oxálico, -salicílico, -tartárico, -cítrico, -láctico, -málico, -mandélico, -cinámico y -metansulfónico.

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos.

Ejemplo 1

Síntesis de 17-cloro-17 α -hidroxi-17 α -homoandrost-4,16-dien-3-ona

Etapas 1 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona

Se disuelven 35 g de dehidroepiandrosterona en 150 ml piridina y se mezclan con 58 g de cloruro de ácido toluensulfónico a 0°C. Al cabo de 24 horas se vierte en agua helada y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se aspira y se lava con agua. El residuo se calienta en 1 litro

79

metanol con 20 g acetato de sodio durante 1 hora a reflujo
Se concentra a 200 ml y se prepara extractivamente con
cloroformo Se obtiene 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona
en forma de aceite amarillo

Etapa 2 6-metoxi-3,5-ciclo-17-[(trimetilsilil)oxi]-
androstan-16-eno

Se disuelven 37 g 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona
en 150 ml THF y se mezclan a -60°C con 100 ml solución 2M de
diisopropilamida de litio Después de 1 hora se adicionan 27
ml trimetilclorosilano y se deja calentar a temperatura
ambiente Se vierte sobre 1 litro de solución saturada de
bicarbonato de sodio y se prepara en forma extractiva con
acetato de etilo El 6-metoxi-3,5-ciclo-17-[(trimetilsilil)oxi]-
androstan-16-eno obtenido se sigue elaborando
directamente

Etapa 3 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homo-androstan-16-
en-17a-ona

Se calienta 6-metoxi-3,5-ciclo-17-[(trimetilsilil)oxi]-
androstan-16-eno en 400 ml cloroformo con 141 g
sal de sodio del ácido tricloracético y 3,3 g cloruro de
bencil-trietilamonio durante 2 horas a reflujo Se vierte en
1 litro de solución saturada de bicarbonato de sodio, se
prepara en forma extractiva con cloroformo y el residuo se
purifica por cromatografía en gel de sílice Se obtiene 17-
cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homo-androstan-16-en-17a-ona

15 80

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1 02 (s, 3H, H-18), 1 10 (s, 3H, H-18),
3 35 (s, 3H, 6-OMe), 7 02 (dd, 1H, $J=2.3$, 6 2Hz, H-16)

Etapa 4 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homo-androstan-16-en-17a β -ol

Se reducen 24 g 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-en-17a-ona en 400 ml metanol con 8,5 g borhidruro de sodio agregando 17 g Cer(III)-nitrato a 0°C. Luego se concentra a la mitad del volumen, se acidifica con ácido acético al 30% y se prepara en forma extractiva con cloroformo. El 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-en-17a β -ol se sigue elaborando directamente.

Etapa 5 17a β -acetoxi-17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-eno

Se acetilan 23 g 17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-en-17a β -ol en 60 ml piridina y 50 ml acetanhidrido. Después de la preparación se obtiene 17a β -acetoxi-17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-eno, el que se sigue elaborando directamente.

Etapa 6 17a β -acetoxi-17-cloro-17a-homo-androst-5,16-dien-3 β -ol

Se calientan 1 hora a reflujo 25 g 17a β -acetoxi-17-cloro-6-metoxi-3,5-ciclo-17a-homoandrostan-16-eno en 200 ml acetona, 21 ml agua y 6 ml ácido perclórico al 60%. Luego se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio al 10% y se concentra. El residuo se prepara en forma extractiva con

26 81

acetato de etilo Después de concentrar el extracto orgánico se obtiene 17aß-acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-5,16-dien-3ß-ol, el que se sigue elaborando directamente

Etapas 7 17aß-acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Se calientan a reflujo 24 g 17aß-acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-5,16-dien-3ß-ol en 350 ml tolueno con 174 ml ciclohexanona y 10 g isopropilato de aluminio durante 1 hora Después de preparación extractiva y cromatografía en gel de sílice se obtiene 17aß-acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona que se sigue elaborando directamente

Etapas 8 17-cloro-17aß-hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Se calientan a reflujo 12 g 17aß-acetoxi-17-cloro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona en una solución de 8 g hidróxido de potasio en 200 ml metanol durante 1 hora La solución se acidifica con ácido clorhídrico 1N y se concentra lo más posible El residuo se prepara en forma extractiva con agua y acetato de etilo Después de concentrar el extracto orgánico se obtiene 17-cloro-17aß-hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

¹H-NMR (CDCl₃) 0.91 (s, 3H, H-18), 1.18 (s, 3H, H-19), 3.80 (m, 1H, H-17a), 5.73 (s, 1H, H-4), 5.87 (dd, 1H, J=1.9, 5.4 Hz, H-16)

Ejemplo 2

7/82

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Etapa 1 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,6,16-trien-3-ona

5 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona se someten a ebullición durante 30 min con 7 g cloroanilo en 200 ml ter-butanol. Se deja enfriar y se concentra hasta secar. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,6,16-trien-3-ona.

Etapa 2 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

A una solución de yoduro de metilmagnesio (preparada con 2,5 g magnesio y 6,4 ml yoduro de metilo en 80 ml éter dietílico) se adicionan 80 ml THF, se enfría a -5°C y se adiciona 1 g acetato de cobre, monohidrato (disuelto en 50 ml THF). Se enfría a -20°C y luego se agrega por gotas una solución de 5 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,6,16-trien-3-ona en 80 ml THF. Al cabo de 2 horas se vierte en agua helada / ácido sulfúrico 1M y se extrae 3 veces con 80 ml acetato de etilo. El extracto orgánico se seca y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice. Para mayor purificación se recristaliza con acetato de etilo. Se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.75 (d, 3H, $J=7$ Hz, 7-Me) 0.91 (s, 3H, H-18), 1.18 (s, 3H, H-19), 3.81 (m, 1H, H-17a), 5.73 (s, 1H, H-4), 5.86 (m, 1H, H-16)

Ejemplo 3

Síntesis de 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Etapa 1 17-cloro-17a β -hidroxi-4 ξ ,5 ξ -epoxi-17a-homoandrost-16-en-3-ona

Se disuelven 2g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona en 120 ml metanol y 70 ml THF y se mezcla a 10 °C con 20 ml solución de peróxido de hidrógeno (35%). Se adicionan 5 ml solución al 10% de hidróxido de sodio mientras se agita y se agita otras 3 horas. La solución de reacción se concentra a 50 ml, luego se mezcla con 50 ml diclorometano y 25 ml agua y la fase orgánica se separa. Se lava con solución semiconcentrada de tiosulfato, se seca y se concentra hasta secar. El residuo obtenido consiste en una mezcla de epóxidos 4 α ,5 α o 4 β ,5 β y se usa sin otra purificación en la etapa siguiente.

Etapa 2 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Se disuelven 2 g de la mezcla de epóxido de la etapa 1 en 200 ml acetona y se mezcla a 5°C con 12 ml ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de 2 horas se neutraliza con solución de sosa y la acetona se aspira. El residuo se

79 OK

extrae con diclorometano Los extractos orgánicos se secan y se concentra Después de cristalización con acetato de etilo se obtiene 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0 91 (s, 3H, H-18), 1 23 (s, 3H, H-19), 3 81 (m, 1H, H-17a), 5 87 (m, 1H, H-16)

Ejemplo 4

Síntesis de 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Se disuelven 2 g de la mezcla de epóxidos de 17-cloro-17a β -hidroxi-5 ξ ,5 ξ -epoxi-17a-homoandrost-16-en-3-ona en 20 ml ácido acético que contiene 2 Vol-% de ácido sulfúrico concentrado La solución se deja descansar 24 h a 10 °C Luego se mezcla con 200 ml acetato de etilo y se neutraliza con solución de sosa La fase orgánica se seca y se concentra El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice y se cristaliza con acetato de etilo

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0 91 (s, 3H, H-18), 1 16 (s, 3H, H-19), 3 81 (m, 1H, H-17a), 5 87 (m, 1H, H-16), 6 08 (s, 1H, 4-OH)

Ejemplo 5

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona

Se agitan 2 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona con 1,8 g DDQ en 60 ml tolueno durante 60 horas a 85 °C Se retira el precipitado por filtrado, se

vuelve a lavar con tolueno y el filtrado se concentra El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice y se recristaliza con acetato de etilo

¹H-NMR (CDCl₃) 0 95 (s, 3H, H-18), 1 23 (s, 3H, H-19), 3 79 (sbr, 1H, H-17a), 5 85 (m, 1H, H-16), 6 07 (m, 1H, H-4), 6 24 (dd, J=1 9, 10 Hz, 1 H, H-2), 7 07 (d, J= 10 Hz, 1H, H-1)

Ejemplo 6

Síntesis de 4,17-dicloro-17aβ-hidroxi-17α-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona

Se prepara en forma análoga a lo descrito para 17-cloro-17aβ-hidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona, a partir de 4,17-dicloro-17aβ-hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona

Ejemplo 7

Síntesis de 17-cloro-17aβ-hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Etapas 1 3,3-dimetoxi-17-[(trimetilsilil)oxi]-estra-5(10),16-dieno

Se disuelven 37 g 3,3-dimetoxi-estr-5(10)-en-17-ona en 150 ml THF y se mezclan a -60°C con 100 ml solución 2M de diisopropilamida de litio Después de 1 hora se agregan 27 ml trimetilclorosilano y se deja calentar a temperatura ambiente Se vierte sobre 1 litro solución saturada de bicarbonato de sodio y se prepara en forma extractiva con acetato de etilo El 3,3-dimetoxi-17-[(trimetilsilil)oxi]-

3/ 25

estra-5(10),16-dieno se sigue elaborando directamente

Etapa 2 17-cloro-17a-homo-3,3-dimetoxi-estra-5(10),16-dien-17a-ona

Se calienta a reflujo 3,3-dimetoxi-17-[(trimetil-silil)oxi]-estr-5(10),16-dieno en 400 ml cloroformo con 141 g sal de sodio del ácido tricloracético y 3,3 g cloruro de benciltriethylamonio durante 2 horas. Se vierte en 1 litro solución saturada de bicarbonato de sodio, se prepara en forma extractiva con cloroformo y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 17-cloro-17a-homo-3,3-dimetoxi-estra-5(10),16-dien-17a-ona

¹H-NMR (CDCl₃) 1.06 (s, 3H, H-18), 3.21 (s, 3H, OMe), 3.24 (s, 3H, OMe), 7.02 (m, 1H, H-16)

Etapa 3 17-cloro-17aβ-hidroxí-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Se reducen 24 g 17-cloro-17a-homo-3,3-dimetoxi-estra-5(10),16-dien-17a-ona en 400 ml metanol con 8,5 g borhidruro de sodio agregando 17 g Cer(III)-nitrato a 0°C. Luego se concentra a la mitad del volumen, se acidifica con ácido acético al 30% y se prepara en forma extractiva con cloroformo. El residuo se agita en 400 ml metanol agregando 50 ml ácido sulfúrico 6N durante 2 horas a 45-50°C. Después de neutralizar con solución saturada de bicarbonato de sodio se retiran por destilación al vacío 300 ml y se preparan en forma extractiva. Para purificar se someten a cromatografía

en gel de sílice y se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0 92 (s, 3H, H-18), 3 82 (sbr, 1H, H-17a), 5 83 (m, 1H, H-4), 5 87 (m, 1H, H-16)

Ejemplo 8

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Etapas 1 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,6,16-trien-3-ona

La 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,6,16-trien-3-ona se puede obtener fácilmente de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona según el método de J A Campbell et al (Steroids 1963, 317)

Etapas 2 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

A una solución de yoduro de metilmagnesio (preparada con 2,5 g magnesio y 6,4 ml yoduro de metilo en 80 ml éter dietílico) se agregan 80 ml THF, se enfría a -5°C y se adiciona 1 g acetato de cobre, monohidrato (diluido en 50 ml THF) Se enfría a -20°C y luego se agrega por gotas una solución de 5 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estr-4,6,16-trien-3-ona en 80 ml THF Al cabo de 2 horas se vierte sobre agua helada / ácido sulfúrico 2N y se extrae 3 veces con 80 ml acetato de etilo El extracto orgánico se seca y se concentra El residuo se somete a cromatografía en gel de

33
88

sílice Para mayor purificación se recrystaliza con acetato de etilo Se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0 75 (d, 3H, J=7 Hz, 7-Me) 0 93 (s, 3H, H-18), 3 83 (m, 1H, H-17a), 5 83 (s, 1H, H-4), 5 87 (m, 1H, H-16)

Ejemplo 9

Síntesis de 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Etapa 1 17-cloro-17a β -hidroxi-4 ξ ,5 ξ -epoxi-17a-homo-estra-16-en-3-ona

Se disuelven 2g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona en 120 ml metanol y 70 ml THF y se mezcla a 10°C con 20 ml solución de peróxido de hidrógeno (35%) Mientras se agita se adicionan 5 ml solución de hidróxido de sodio al 10% y se agita 3 horas La solución de reacción se concentra a 50 ml, luego se mezcla con 50 ml diclorometano y 25 ml agua y la fase orgánica se separa Se lava con solución semiconcentrada de tío-sulfato, se seca y se concentra hasta secar El residuo obtenido consiste en una mezcla de epóxidos 4 α ,5 α o 4 β ,5 β y se usa sin otra purificación en la etapa siguiente

Etapa 2 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Se disuelven 2 g de la mezcla de epóxidos (etapa 1) en

3
8a

200 ml acetona y se mezclan a 5°C con 12 ml ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de 2 horas se neutraliza con solución de sosa y la acetona se aspira. El residuo se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan y se concentra. Después de cristalización con acetato de etilo se obtiene 4,17-dicloro-17aβ-hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona.

¹H-NMR (CDCl₃) 0.94(s, 3H, H-18), 3.83 (m, 1H, H-17a), 5.88(m, 1H, H-16)

Ejemplo 10

Síntesis de 17-cloro-4,17aβ-dihidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

Se disuelven 2 g de la mezcla de epóxidos 17-cloro-17aβ-hidroxi-4ξ,5ξ-epoxi-17a-homo-estra-16-en-3-ona en 20 ml ácido acético que contiene 2 Vol-% ácido sulfúrico concentrado. La solución se deja descansar 24 h a 10 °C. Luego se mezcla con 200 ml acetato de etilo y se neutraliza con solución de sosa. La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice y se cristaliza con acetato de etilo.

¹H-NMR (CDCl₃) 0.92(s, 3H, H-18), 3.82(m, 1H, H-17a), 5.87(m, 1H, H-16), 6.10 (s, 1H, 4-OH)

Ejemplo 11

Síntesis de 17-cloro-17aβ-hidroxi-17a-homo-5α-H-androst-16-en-3-ona

Etapa 1 3 β -trimetilsililoxi-5 α -H-androstan-17-ona

Se disuelven 10 g epiandrosterona en 75 ml DMF y 60 ml piridina y se mezclan a temperatura ambiente con 25 ml trimetilclorosilano. Al cabo de 90 minutos se vierte sobre 300 ml solución saturada de bicarbonato de sodio, se aspira, se lava con agua y se seca. Se obtiene 3 β -trimetilsililoxi-5 α -H-androstan-17-ona.

Etapa 2 3,17-di-(trimetilsililoxi)-5 α -H-androst-16-eno

Se disuelven 12 g 3 β -trimetilsililoxi-5 α -H-androstan-17-ona en 50 ml THF y se mezclan a -60°C con 33 ml solución 2M de diisopropilamida de litio. Al cabo de 1 hora se agregan 9 ml trimetilclorosilano y se deja calentar a temperatura ambiente. Se vierte sobre 300 ml solución saturada de bicarbonato de sodio y se prepara extractivamente con acetato de etilo. El 3,17-di-(trimetilsililoxi)-5 α -H-androst-16-eno se sigue elaborando directamente.

Etapa 3 17-cloro-3 β -trimetilsililoxi-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona

El 3 β ,17-di-(trimetilsililoxi)-5 α -H-androst-16-eno se calienta a reflujo en 400 ml cloroformo con 47 g sal de sodio del ácido tricloracético y 1,1 g cloruro de benciltriethylamonio durante 2 horas. Se vierte en 300 ml solución saturada de bicarbonato de sodio, se prepara de manera extractiva con cloroformo y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 17-cloro-3 β -

91

trimetilsililoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona

Etapa 4 17-cloro-3 β -acetoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17a β -ol

8 g 17-cloro-3 β -trimetilsililoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona en 200ml THF se transforman con 8 g fluoruro de tetrabutilamonio Después de preparación extractiva con acetato de etilo se obtiene 17-cloro-3 β -hidroxí-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona, que se acetila con 20 ml piridina y 15 ml acetanhidrido La 17-cloro-3 β -acetoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17-ona así obtenida se reduce a 0°C en 200 ml metanol con 4 g borhidruro de sodio agregando 6 g cer(III)-nitrato Luego se concentra a la mitad del volumen, se acidifica con ácido acético al 30% y se prepara en forma extractiva con cloroformo Se obtiene 17-cloro-3 β -acetoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17a β -ol

¹H-NMR (CDCl₃) 0 80 (s, 3H, H-18), 0 85 (s, 3H, H-19), 2 02 (s, 3H, 3-acetato) 3 79(m, 1H, H-17a), 4 68 (m, 1H, 3-H) 5 85(m, 1H, H-16)

Etapa 5 17-cloro-17a β -tetrahidropiraniiloxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona

El 17-cloro-3 β -acetoxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-17a β -ol (5 g) obtenido se transforma con 3,4-dihidro-2H-pirano en presencia de tosilato de piridinio en 100 ml diclorometano, en el 17a β -tetrahidropiranioléter y el acetato en posición 3 β se saponifica con 5 g hidróxido de potasio en

100 ml metanol en ebullición Se obtienen 5 g 17-cloro-17a β -tetrahidro-pirani-loxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3 β -ol, el que se calienta en 120 m tolueno con 35 ml ciclo-hexanona y 2 g isopropilato de aluminio durante 1 hora a reflujo Después de preparación extractiva y cromatografía en gel de sílice se obtiene 17-cloro-17a β -tetrahidropirani-l-oxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona

Etapas 6 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona

Se agitan 3 g 17-cloro-17a β -tetrahidropirani-loxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona en 150 ml ácido acético al 80% durante 2 horas a 60 °C Se neutraliza con hidróxido de sodio 2N y se prepara extractivamente Después de purificar por cromatografía en gel de sílice se obtiene 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona

¹H-NMR (CDCl₃) 0 88 (s, 3H, H-18), 1 00 (s, 3H, H-19), 3 80(m, 1H, H-17a), 5 86(m, 1H, H-16)

Ejemplo 12

Síntesis de 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-1,18-dien-3-ona

5 g 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona se mezclan mientras se agita en 100 ml THF con 5 g hidrobromuro de piridinio-perbromuro Después de 15 minutos se agregan 250 ml solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con cloroformo, se seca y se concentra El residuo

25
93

se calienta con 5 g carbonato de litio y 10 g bromuro de litio en 100 ml DMF durante 6 horas a reflujo. Se deja enfriar, se diluye con 500 ml tolueno, se lava con agua, se seca y se concentra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice y se recristaliza con acetato de etilo. Se obtiene 17-cloro-17 α -hidroxi-17 α -homo-5 α -H-androst-1,16-dien-3-ona.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.91 (s, 3H, H-18), 0.99 (s, 3H, H-19), 3.82 (m, 1H, H-17a), 5.85 (m, 1H, H-2), 5.86 (m, 1H, H-16), 7.12 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H-1).

Ejemplo 13

Síntesis de 17-cloro-17 α -hidroxi-17 α -homo-2-hidroximetilen-5 α -H-androst-16-en-3-ona

4 g 17-cloro-17 α -hidroxi-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona se mezclan en 150 ml tolueno con 3,2 g hidruro de sodio y 8 ml éster etílico del ácido fórmico. Al cabo de 24 horas se hidroliza cuidadosamente con agua. Se acidifica con ácido clorhídrico 5N, separa la fase orgánica, se seca y se concentra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice y se cristaliza con acetona/hexano. Se obtiene 17-cloro-17 α -hidroxi-2-hidroximetilen-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 0.65 (s, 3H, H-18), 0.74 (s, 3H, H-19), 5.19 (d, 1H, $J = 7$ Hz, 2-CHO), 5.79 (m, 1H, H-16).

Ejemplo 14

Síntesis de 17-cloro-17 α -hidroxi-17 α -homo-2-oxa-5 α -H-androst-18-en-3-ona

94

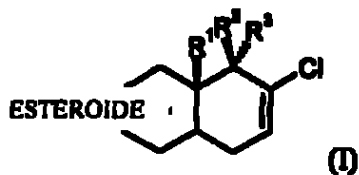
Se transforman 4 g 17-cloro-17 α -hidroxi-17 α -homo-5 α -H-androst-1,16-dien-3-ona en 200 ml ácido acético al 90% con 30 g tetraacetato plúmbico y 280 mg tetraóxido de osmio. Después de 24 horas a temperatura ambiente se diluye con 500 ml agua y se extrae 3 veces con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se alcalizan con hidróxido de sodio 2N y se extraen tres veces con 200 ml hidróxido de sodio 2N. Las fases acuosas reunidas se acidifican con ácido clorhídrico 5N y se extraen tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas secan y se concentran. El residuo se disuelve en 80 ml THF y 80 ml metanol. Mientras se agita, se adicionan sucesivamente, una solución de 1 g bicarbonato de sodio en 75 ml agua y 4,2 g borhidruro de sodio. Al cabo de 2 horas se acidifica con ácido clorhídrico conc, se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra. Se purifica por cromatografía en gel de sílice y se recristaliza con acetato de etilo. Se obtiene 17-cloro-17 α -hidroxi-2-oxa-17 α -homo-5 α -H-androst-16-en-3-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 0.88 (s, 3H, H-18), 0.98 (s, 3H, H-19), 2.22 (dd, $J = 19.1, 13.1$ Hz, 1H, H-4), 2.53 (dd $J = 18.7, 5.8$ Hz, 1H, H-4), 3.80 (m, 1H, H-17a), 3.94 (d $J = 10$ Hz, 1H, H-1), 4.26 (d $J = 10$ Hz, 1H, H-1), 5.85 (m, 1H, H-16).

REIVINDICACIONES

1 D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la fórmula

I



donde

R^1 es un grupo alquilo- C_{1-6}

R^2 es un grupo hidroxilo, C_{1-10} -alquiloxi, C_{1-15} -aciloxi, C_{6-15} -cicloalquilaciloxi-, C_{7-15} -arilaciloxi, C_{7-15} -arilalquiloxi o un grupo C_{7-15} -alquilariloxi, y

R^3 es átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-10} -alquilo-, C_{1-10} -perfluoralquilo,

un radical- $(CH_2)_nCH_2W$, con $n = 0, 1$ o 2 , y

W es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno para un pseudohalógeno o un grupo C_{1-10} -alquiloxi,

un radical- $(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^4$, con $m = 0, 1, 2$ o 3 , $p = 0, 1$ o 2 , y

R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical C_{1-10} -alquilo-, C_{6-15} -arilo-, C_{7-15} -arilalquilo-, C_{7-15} -alquilarilo, un grupo hidroxilo, un grupo C_{1-10} -alquiloxi o un grupo C_{1-10} -aciloxi, o

un radical $-(CH_2)_oC=CR^5$ con

$o = 0, 1$ o 2 , y

R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -aril-, C_{7-15} -aralquilo, C_{7-15} -alquilarilo o C_{1-10} -aciloxi,

o

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-10} -alquilo, C_{1-10} -perfluoralquilo,

un radical $-(CH_2)_nCH_2W$, con $n = 0, 1$ o 2 , y

W es un grupo hidroxil, un átomo de halógeno para un pseudohalógeno o un grupo C_{1-10} -alquiloxi,

un radical $(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^4$ con $m = 0, 1, 2$ o 3 ,

$p = 0, 1$ o 2 y

R_4 es un átomo de hidrógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -arilo, C_{7-15} -arilalquilo, C_{7-15} -alquilarilo, un grupo hidroxil, un grupo C_{1-10} -alquiloxi o un grupo C_{1-10} -aciloxi, o

un radical $-(CH_2)_oC=CR^5$ con

$o = 0, 1$ o 2 y

R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -aril-, C_{7-15} -aralquilo, C_{7-15} -alquilarilo o C_{1-10} -aciloxi,

y

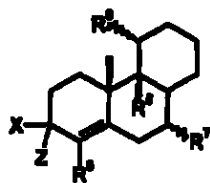
R^3 es un grupo hidroxil, C_{1-10} -alquiloxi, C_{1-15} -aciloxi, C_{6-15} -cicloalquilaciloxi, C_{7-15} -arilaciloxi, C_{1-15} -arilalquiloxi o C_{7-15} -alquilariloxi, o

R^2 y R^3 juntos son un grupo ceto-, metileno-, difluorometileno- o incluyendo el átomo de $C-17\alpha$ forma un

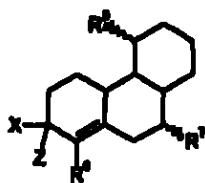
espirooxirano o un 2,2-dimetil-1,3-dioxolano,

y

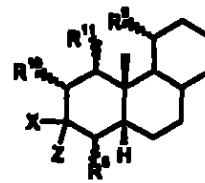
ESTEROIDE es un sistema de anillo esteroide parcial de la fórmula A, B, C, D, E y F que se mencionan a continuación,



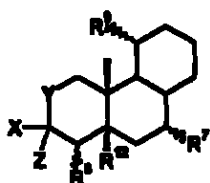
A



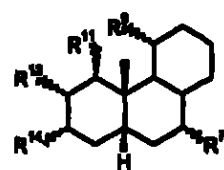
B



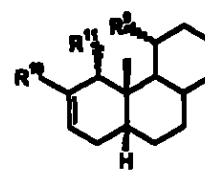
C



D



E



F

pudiendo haber

en A, en posición 1,2, una unión doble adicional y

en B, en posición 9,10 y posición 11,12, una o dos uniones dobles adicionales,

donde

R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

X y Z son, cada uno, un átomo de hidrógeno o juntos son un átomo de oxígeno o un grupo hidroxilimino,

R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-6} -alquilo o un

grupo C₁₋₆-alquenilo,

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, y junto con R⁹ es una unión doble

R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil, un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo o junto con R⁸ es una unión doble,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo nitrilo, un grupo hidroximetileno o formilo,

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo nitrilo,

R¹⁰ y R¹¹ significan juntos, además de los significados mencionados más arriba, una unión doble o un puente metileno,

R¹² es un átomo de hidrógeno o junto con R⁶, es una unión doble,

R¹³ y R¹⁴ son juntos, una unión doble, un anillo oxirano, un anillo ttrirano, un anillo [2,3c] oxadiazol, un anillo [3,2c]isoxazol o un anillo [3,2c] pirazol, e

Y es un átomo de oxígeno o de nitrógeno,

y sus sales farmacéuticamente aceptables

2 Compuestos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE R¹ es un grupo metilo o etil

3 Compuestos según la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADOS PORQUE R² o R³ es un grupo hidroxil o hidroxil esterificado, particularmente un grupo formiloxil, -aceti-

loxi, -propanoiloxi, -butiriloxi, -[(trans-4-butilciclohexil)-carbonil)oxi, -fenilpropanoiloxi, -iso-butililoxi o -undecanoiloxi

4 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADOS PORQUE R^3 o R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, -etil, -etinilo, -propinilo, -hidroximetilo, -clorometilo, -bromometilo, -cianometilo, -azidometilo, -rodanometilo, -metoximetilo

5 Compuestos según la reivindicación 3 o 4, CARACTERIZADOS PORQUE uno de los dos sustituyentes R^2 o R^3 es un átomo de hidrógeno

6 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS PORQUE R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de F, Cl, Br, un grupo hidroxil, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo

7 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADOS PORQUE X y Z juntos son un átomo de oxígeno

8 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS PORQUE R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

9 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADOS PORQUE R^8 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

10 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADOS PORQUE R^9 es un átomo de hidrógeno, un

grupo hidroxil- o metilo, un átomo de flúor o de cloro

11 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADOS PORQUE R^{10} es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, -formilo o nitrilo

12 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADOS PORQUE R^{11} es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo

13 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADOS PORQUE R^{12} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroximetilo o formilo

14 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADOS PORQUE R^{13} y R^{14} juntos son un anillo tiazano, un anillo [2,3c]oxadiazol, un anillo [3,2c]isooxazal o un anillo (3,2c)pirazol

15 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADOS PORQUE Y es un átomo de oxígeno

16 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS PORQUE ESTEROIDE es un sistema de anillo esteroide de la fórmula parcial A, donde el compuesto presenta al menos una de las características que se mencionan a continuación R^1 es un grupo metilo, R^6 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de broma, un grupo hidroxil o un grupo trifluorometilo, R^7 es un grupo metilo, un átomo de flúor, R^9 es un grupo hidroxil

17 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a

5, CARACTERIZADOS PORQUE ESTEROIDE es un sistema de anillo esteroide de fórmula parcial B, donde el compuesto presenta al menos una de las características que se mencionan a continuación R¹ es un grupo metilo, R⁶ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo hidroxil o un grupo trifluorometilo, R⁷ es un grupo metilo, R⁹ es un grupo hidroxil

18 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS PORQUE ESTEROIDE es un sistema de anillo esteroide de la fórmula parcial C, donde el compuesto presenta al menos una de las características que se mencionan a continuación R⁶ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo hidroxil o un grupo trifluorometilo, R⁷ es un grupo metilo, R⁹ es un grupo hidroxil, R¹⁰ es un grupo hidroximetilo o formilo

19 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS PORQUE ESTEROIDE es un sistema de anillo esteroide de la fórmula parcial D, donde el compuesto presenta al menos una de las características que se mencionan a continuación R¹ es un grupo metilo, R⁶ es un átomo de fluor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo hidroxil o un grupo trifluorometilo, R⁷ es un grupo metilo, R⁹ es un grupo hidroxil y un átomo de oxígeno

20 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS PORQUE ESTEROIDE es un sistema de anillo

esteroide de la fórmula parcial E, donde el compuesto presenta al menos una de las características que se mencionan a continuación R¹ es un grupo metilo, R² es un grupo hidroxilo

21 Compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 20, específicamente

- 1) 17-cloro-17aβ-hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona (1),
- 2) 17-cloro-17aβ-hidroxi-7α-metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona (2),
- 3) 4,17-dicloro-17aβ-hidroxi-7α-metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 4) 17-cloro-4,17aβ-dihidroxi-7α-metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 5) 17-cloro-4,17aβ-dihidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona (4),
- 6) 4,17-dicloro-17aβ-hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona, (3),
- 7) 17-cloro-17aβ-hidroxi-4-bromo-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 8) 17-cloro-17aβ-hidroxi-4-fluoro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 9) 17-cloro-17aβ-hidroxi-4-trifluormetil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 10) 17-cloro-11β,17aβ-dihidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,

- 11) 17-cloro-11 β ,17a β -dihidroxi-9 α -fluoro-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 12) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona (5),
- 13) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona (6),
- 14) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona,
- 15) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona,
- 16) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-1,4,16-trien-3-ona,
- 17) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (7),
- 18) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (8),
- 19) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 20) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 21) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (10),
- 22) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona (9),
- 23) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-bromo-17a-homo-estra-4,16-dien-

104

- 3-ona,
- 24) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-fluoro-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 25) 17-cloro-17a β -hidroxi-4-trifluormetil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 26) 17-cloro-11 β ,17a β -dihidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 27) 17-cloro-11 β ,17a β -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 28) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α ,11 β -dimetil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 29) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,9,16-trien-3-ona,
- 30) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 31) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 32) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
- 33) 17-cloro-17a β -hidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 34) 17-cloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 35) 4,17-dicloro-17a β -hidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 36) 17-cloro-4,17a β -dihidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-

- estra-4,16-dien-3-ona,
- 37) 17-cloro-4,17aß-dihidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 38) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 39) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-bromo-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 40) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-fluoro-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 41) 17-cloro-17aß-hidroxi-4-trifluormetil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 42) 17-cloro-11ß,17aß-dihidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 43) 17-cloro-11ß,17aß-dimetil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 44) 17-cloro-17aß-hidroxi-7 α ,11ß-dimetil-13-etil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
 - 45) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,9,16-trien-3-ona,
 - 46) 17-cloro-17aß-hidroxi-13-etil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
 - 47) 17-cloro-17aß-hidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,
 - 48) 4,17-dicloro-17aß-hidroxi-7 α -metil-13-etil-17a-homo-estra-4,9,11,16-tetraen-3-ona,

- 49) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -androst-16-en-3-ona
(11),
- 50) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-7 α -metil-5 α -androst-
16-en-3-ona,
- 51) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-hidroximetilen-5 α -
androst-16-en-3-ona (13),
- 52) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 α -metil-5 α -androst-
16-en-3-ona,
- 53) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-1 α -metil-5 α -androst-
16-en-3-ona,
- 54) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -androst-2,16-dieno,
- 55) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-metil-5 α -androst-2,
16-dieno,
- 56) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-ciano-5 α -androst-2,
16-dieno,
- 57) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-formil-5 α -androst-2,
16-dieno,
- 58) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-[2,3c]oxadiazol-5 α -
androst-16-eno,
- 59) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-[3,2c]isoxazol-5 α -
androst-16-eno,
- 60) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-[3,2c]pirazol-5 α -
androst-16-eno,
- 61) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 β ,3 β -epitio-5 α -
androst-16-eno,

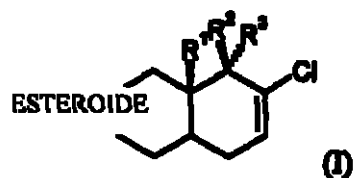
- 62) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2 α ,3 α -epitio-5 α -andro-16-eno,
- 63) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-oxa-5 α -andro-16-en-3-ona (14),
- 64) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-5 α -andro-1,16-dien-3-ona (12),
- 65) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-1-metil-5 α -andro-1,16-dien-en-3-ona,
- 66) 17-cloro-17a β -hidroxi-17a-homo-2-metil-5 α -andro-1,16-dien-en-3-ona,
- 67) 17-cloro-17a α -metil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 68) 17-cloro-17a α -metil-17a β -hidroxi-7a-metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 69) 17-cloro-17a α -etil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 70) 17-cloro-17a α -etil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 71) 17-cloro-17a α -etinil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 72) 17-cloro-17a α -etinil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 73) 17-cloro-17a α -hidroximetil-17a β -hidroxi-17a-homoandro-4,16-dien-3-ona,
- 74) 17-cloro-17a α -hidroximetil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-

- homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 75) 17-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 76) 17-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 77) 17-cloro-17 α -bromometil-17 β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 78) 17-cloro-17 α -bromometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 79) 17-cloro-17 α -cianometil-17 β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 80) 17-cloro-17 α -cianometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 81) 17-cloro-17 α -azidometil-17 β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 82) 17-cloro-17 α -azidometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 83) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 84) 17-cloro-17 α -rodanometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 85) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 β -hidroxi-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,
- 86) 17-cloro-17 α -metoximetil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homoandrost-4,16-dien-3-ona,

- 87) 17-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 88) 17-cloro-17 α -metil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 89) 17-cloro-17 α -etil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 90) 17-cloro-17 α -etil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 91) 17-cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 92) 17-cloro-17 α -etinil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 93) 17-cloro-17 α -hidroximetil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 94) 17-cloro-17 α -hidroximetil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 95) 17-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 96) 17-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 97) 17-cloro-17 α -bromometil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 98) 17-cloro-17 α -bromometil-17 β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 99) 17-cloro-17 α -cianometil-17 β -hidroxi-17a-homo-estra-

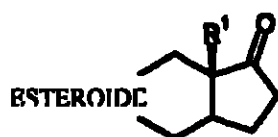
- 4,16-dien-3-ona,
- 100) 17-cloro-17 α -cianometil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 101) 17-cloro-17 α -azidometil-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 102) 17-cloro-17 α -azidometil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 103) 17-cloro-17 α -rodanometil-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 104) 17-cloro-17 α -rodanometil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 105) 17-cloro-17 α -metoximetil-17a β -hidroxi-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona,
- 106) 17-cloro-17 α -metoximetil-17a β -hidroxi-7 α -metil-17a-homo-estra-4,16-dien-3-ona

22 Procedimiento para preparar compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 21 de la fórmula general I



que comprende

- a) transformar los compuestos enólicos de las 17-cetonas de la fórmula general II



II

donde

R^1 y ESTEROIDE tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 10 o pueden significar las siguientes estructuras esteroides básicas para las estructuras parciales A-F

A 6-metoxi-3,5-ciclo-androstan-17-ona,

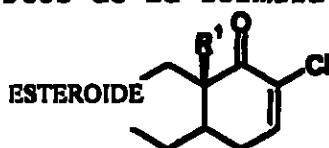
B 3,3-dimetoxi-estr-5(10)-en-17-ona,

18a-homo-3,3-dimetoxi-estr-5(10)-en-17-ona,

C,D,E,F Epiandrosterona

con diclorocarbano

para obtener compuestos de la fórmula general III



III

donde ESTEROIDE puede significar las estructuras parciales A-F o las estructuras esteroides básicas mencionadas más arriba,

y

b) reducir y, si fuera necesario, sustituir los compuestos de la fórmula III

23 Procedimiento según la reivindicación 22, en el que los grupos funcionales contenidos en las estructuras parciales A-F o en las estructuras esteroideas básicas están protegidas

24 Procedimiento según la reivindicación 22 o 23 CARACTERIZADO PORQUE en el paso b) se usan los respectivos derivados de éter de trialkylsilileno de los compuestos de la fórmula II

25 Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de una de las reivindicaciones 1 a 21

26 Procedimiento para preparar medicamentos que contienen compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 21 para la terapia de sustitución hormonal (HRT) en el hombre y la mujer

27 Procedimiento para preparar medicamentos que contienen compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 21 para controlar la fertilidad del hombre y la mujer

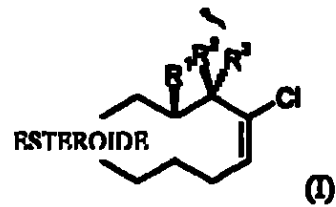
28 Procedimiento para preparar medicamentos que contienen compuestos de una de las reivindicaciones 1 a 21 para el tratamiento de enfermedades de origen hormonal en el hombre y la mujer

29 Procedimiento según la reivindicación 28 CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad es endometriosis, carcinoma de mama o hipogonadismo

13

RESUMEN

D-homo-17-clor-16(17)-en-esteroides de la fórmula I con actividad andrógena,



procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso para preparar medicamentos

114

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/003792

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC 7 C07J63/00 A61K31/585 A61P5/26		
Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
IPC 7 C07J A61K A61P		
Publicaciones Investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE WPI Data, PAJ		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación así como de ser requerido Indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
A	AVERY M A ET AL. <i>Synthesis and testing of 17β-hydroxy-7α-methyl-D-homoestr a-4,16-dien-3-one, a highly potent orally active androgen</i> STERIODS. STRUCTURE, FUNCTION AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHER, NEW YORK, NY US, vol 53, N° 2 febrero 1990 (1990 02) pp. 59-64, XP00218688 ISSN: 0039-128X mencionado en la solicitud página 63, tabla 1 compuestos 3, 4 página 63, columna 1 párrafo 6	1 - 29
☒ 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 considerada como particularmente importante 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) O* publicación que se refiere a una revelación oral o a una utilización o a una exposición o a otras disposiciones P* publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	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 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 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 & publicación que es miembro de la misma familia	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
8 DE JUNIO DE 2005		07 10 2005 (sellado)
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office - P B 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31 70) 340-2040 Tlx 31 651 epo nl Fax (+31 70) 340-3018		Funcionario Apoderado
		Watchom, P

Formulario PCT/ISA/210 (hoja 2) (enero 2004)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/003792

C (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación así como de ser requerido Indicación de las piezas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
A	US 4 788 218 A (TANABE ET AL.) 29 de noviembre de 1988 (1988 11 29) columna 2, renglones 68-68 columna 27 columna 28, tabla 1	1 28
A	DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US, "PREPARATION OF 11 β -aryl-D-homoestra-4,16-dienos as contraceptivos" XP002341061 recuperado en acceso a base de datos STN N° 1994.32398 resumen & DATABASE EPODOC EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE NL, resumen & CN 1 074 910 CN (SCHERING AG ALEMANIA) 21 de noviembre de 2001 (2001 11 21)	1 - 28
A	WO 92/11279 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN) 9 de julio de 1992 (1992.07 09) mencionado en la solicitud página 21 renglones 4-9 página 18 párrafo 5 página 19 párrafo 3	1 - 28

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

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/003792

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
US	4788218	A	29 11 1988	DK	27288 A	20 01 1986
				EP	0182808 A1	04 06 1986
				FI	860253 A	20 01 1986
				JP	61502186 T	02 10 1986
				NO	860177 A	20 01 1986
				WO	8505361 A1	05.12 1985
CN	1074910	CN	09 08 1995	EP	0640294 A12	01 03 1995
				HK	1006513 A1	05.03 1999
				AT	132011 T	15.01 1996
				AU	671917 B2	12 09 1996
				AU	6747294 A	02 03 1995
				CA	2117408 A1	22 02 1995
				CN	1108229 A,C	09 08 1995
				DE	69301149 D1	08 02 1996
				DE	69301149 T2	15.05.1996
				DK	640294 T3	09 04 1996
				ES	2082567 T3	16.03.1996
				GR	3019095 T3	31 05.1996
				GR	3032239 T3	27 04 2000
				JP	3514832 B2	31 03 2004
				JP	7147928 A	1306 1995
				US	5523100 A	04 06 1996
				ZA	9405381 A	10 03 1985
WO	9211279	A	09 07 1992	DE	4042005 A1	25.06.1992
				AT	171948 T	15.10 1998
				AU	664543 B2	23.11 1995
				AU	9098291 A	22 07 1992
				DE	59109063 D1	12 11 1998
				WO	9211279 A1	09 07 1992
				EP	0567472 A1	03 11 1993
				FI	932873 A	21 06.1993
				HU	67262 A2	28.03.1995
				JP	3048637 B2	05.06.2000
				JP	6505709 T	30 06 1994
				NO	932276 A	20 08.1993
				US	5519027 A	21 06.1996

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL 8 BRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente 53088AWO	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 2005/003792	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 07.04.2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 08.04.2004
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV IPC 7 C07J83/00 A61K31/605, A61P5/28		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1 Este Informe se trata del Examen Preliminar Internacional confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.

2 Este INFORME comprende en total 7 hojas, incluida esta carátula

3 Además este Informe posee ANEXOS, los mismos comprenden

a ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total hojas aquí se trata de

☐ hojas con las descripciones reivindicaciones y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basó este Informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos de PCT).

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que según opinión del organismo contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1 punto 4 superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente

b ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

4 Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos

☒ Campo N° I Fundamento del Informe

☐ Campo N° II Prioridad

☐ Campo N° III No realización de ningún dictamen sobre novedad actividad inventiva y aplicabilidad industrial

☐ Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención

☒ Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis 1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución

☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos

☐ Campo N° VII Carencias específicas de la solicitud internacional

☒ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 08.11.2005	Fecha de confección de este Informe 16.05.2005
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional European Patent Office – P. B. 5818 Patentean 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel (+31 70) 340-2040 Tx 31 851 epo nl Fax (+31 70) 340-3016	Funcionario Apoderado Watchorn, P Tel +31 70 340-

118

Campo N° I	Fundamento del Informe
-------------------	-------------------------------

- 1 Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada en tanto en este punto no se indique otra cosa
- ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos.
- ☐ búsqueda internacional (según reglas 12 3 y 23 1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12 4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55 2 y 55 3)
- 2 Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan)*
- Descripción, páginas**
- 1 - 24 en la versión presentada originalmente
- Reivindicaciones, N°**
- 1 - 29 en la versión presentada originalmente
- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional
- 3 ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos.
- ☐ Descripción páginas
 - ☐ Reivindicaciones N° 11 - 13
 - ☐ Ilustraciones hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias *(especificar)*
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias *(especificar)*
- 4 ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones dado que las mismas según opinión del organismo y por los motivos expresados exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70 2(c)) tal como se indica en el campo suplementario
- ☐ Descripción páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°
 - ☐ Ilustraciones hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias *(especificar)*
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias *(especificar)*

* Cuando corresponde al punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación reemplazada"

Campo N° V	Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial, documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución			
1	Resolución			
	Novedad (N)	SI No	Reivindicaciones Reivindicaciones	1 – 29
	Actividad Inventiva (IS)	SI No	Reivindicaciones Reivindicaciones	1 – 29
	Aplicabilidad Industrial (IA)	SI No	Reivindicaciones Reivindicaciones	1 – 29
2	Documentos y aclaraciones (regla 70 7)			
	ver hoja adjunta			

Campo N° VIII	Observaciones definidas a la Solicitud Internacional
	Acerca de la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de las ilustraciones de la patente o de la cuestión de si las reivindicaciones están completamente apoyadas por la descripción se observa lo siguiente
	Ver hoja adjunta

V Resolución según regla PCT 43b/s 1(a)(i) y artículo PCT 35(2)

El estado de la técnica más cercano está constituido por los siguientes documentos

D1 STEROIDS. STRUCTURE FUNCTION AND REGULATION, vol. 55, Nº 2 febrero 1990 (1890.02)
pp. 59-64 XP00218688

D2 US 4 788 218 A

Los siguientes documentos son importantes para evaluar la actividad inventiva de la invención reivindicada

D3 DATABASE CA 'Online' XP002341081 recuperado de acceso a base de datos STN Nº 1994.32398

D4 WO 82/11279 A

V.N – Novedad (artículo PCT 33(2))

- 1) Los compuestos de D-homo-esteroid 16-eno que responden a la fórmula (I) de la reivindicación 1 presentan un átomo 17-Cl. En este contexto se comprueba que los compuestos del estado de la técnica más cercano no presentan ningún átomo 17-Cl (ver D1 página 63, compuestos 3 y 4 y D2 columnas 27-28 tabla 1). Los compuestos que responden a la fórmula (I) de la reivindicación 1 son entonces novedosos según el artículo PCT 33(2). Esto es válido también para los compuestos de las reivindicaciones dependientes 2-21, el procedimiento para su elaboración acorde con las reivindicaciones 22-24, las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 25 y los empleos de este compuesto que responde a la fórmula (I) acordes con las reivindicaciones 26-29.

V.ET – Actividad Inventiva (artículo PCT 33(3))

- 2) El problema a resolver por el objeto reivindicado consiste en poner a disposición andrógenos mejorados. Este problema está relacionado con el problema mencionado en la presentación de la versión original (disponibilidad de otros andrógenos) (ver la descripción página 1 renglones 17-18). El solicitante demostró con los resultados de los ensayos mencionados en la solicitud (ver tabla de la página 11 de la descripción) que los compuestos reivindicados presentan una muy buena RBA (afinidad de enlace relativa) con el receptor andrógeno (AR) de citosol de próstata de rata. También se comprobó en particular, que el compuesto 18 de la invención reivindicada presentaba una RBA de 105 % (poseía una afinidad de enlace del 105 % de la afinidad de enlace de la dihidrotestosterona). El compuesto 18 es

17-cloro-17 α -7 α -homo-estra-4,16-dien-3-ona

En D1 y D2 se comprobó la RBA del siguiente compuesto

17 α -7 α -homo-estra-4,16-dien-3-ona (compuesto 3)

- (ver D1, página 63, tabla 1, compuesto 3, y D2, columnas 27-28, tabla 1). Este compuesto conocido a través de D1 y D2 que sólo se diferencia del compuesto 18 de la presente invención mencionado arriba en que no presenta un átomo 17-Cl, poseía un RBA de sólo 2 % para el receptor andrógeno de citosol de próstata de rata (poseía una afinidad de enlace del 2 % de la afinidad de enlace de la dihidrotestosterona). El solicitante demostró entonces que los compuestos reivindicados que responden a la fórmula (I) presentan una RBA muy mejorada con respecto a los compuestos de D-homo-esteroid-16-eno que no presentan un átomo 17-Cl. También se demuestra que se conoce, por medio de D1, que el compuesto 3 mencionado arriba presenta una muy buena actividad *in-vivo* a pesar de que presenta una RBA baja (ver D1, página 63, columna 1, párrafo 6). En este contexto, en D1

se menciona que esta muy buena actividad *in-vivo* estaba relacionada con el anillo D-homo. El anillo D-homo conducía a una degradación metabólica más reducida para que esté presente en mayor cantidad en los tejidos sensibles al andrógeno y, con ello, una actividad mejorada a pesar de que exhiba una muy buena RBA para el AR. Dado que los compuestos de la presente solicitud presentan una muy buena RBA para el RA se puede esperar basado sobre D1, que presentan también una muy buena actividad *in-vivo*.

- 3) En este contexto también se puede comprobar que los documentos D3 y D4 describen 17-cloro 11 β -aril-D homo-steriod-4 16-dien-onas que presentan, en particular, actividad antigestina (ver D3, resumen, y D4 página 21, renglones 4-9, página 18 párrafo 5 y página 19 párrafo 3). D3 y D4 también mencionan que estos compuestos presentan actividad antiandrógena (ver resumen EPODOC de D3, en el que se menciona el tratamiento de enfermedades relacionadas con el andrógeno). Se podría entonces concebir en lo posible, a partir de D3 y D4 que los esteroides 17 Cl D homo-16-eno presenten afinidad al AR. Pero en D3 y D4 no se menciona que la introducción de un átomo 17-Cl conduciría a una mejor RBA al ART (y la consecuente afinidad mejorada). Los compuestos que responden a la fórmula (I) representan entonces una solución no obvia del problema mencionado arriba y, en consecuencia son inventivas según el artículo PCT 33(3). Esto es válido también para los compuestos de las reivindicaciones dependientes 2-21, el procedimiento para su elaboración acorde con las reivindicaciones 22-24 las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 25 y los empleos de este compuesto que responde a la fórmula (I) acordes con las reivindicaciones 26-29.

VIII – Resolución según la regla PCT 43bis.1(a)(i)

- 4) La posibilidad en la reivindicación del compuesto 13 de que R¹² represente un grupo hidroximetilo o un grupo formilo no está cubierta por el ámbito de la reivindicación 1 (regla PCT 6 4). Esta contradicción en las reivindicaciones conduce a una falta de claridad según el artículo PCT 6 (ver también página 6, renglón 18 de la descripción).

- 3) Existe un error en la reivindicación dependiente 16

*R⁷ un grupo metilo, un átomo de flúor, R⁹ un grupo hidroxil **

Dado que en la reivindicación 1 R⁷ no puede representar ningún átomo de flúor, existe aquí un error evidente. Este error puede ser corregido en base a d de la página 6, renglones 1-7 de la descripción donde se puede incorporar el siguiente texto en la reivindicación 16:

** R⁷ un grupo metilo, R⁷ un átomo de flúor, R⁹ un grupo hidroxil **

- 8) La posibilidad en la reivindicación dependiente del compuesto 18 de que R¹⁰ represente un grupo hidroximetilo no está cubierta por el ámbito de la reivindicación 1 (regla PCT 6 4). Esta contradicción en las reivindicaciones conduce a una falta de claridad según el artículo PCT 6. En la reivindicación 1 R¹⁰ también puede representar un grupo hidroximetileno.
- 7) Existe un error en la nomenclatura de los compuestos 33-48 de la reivindicación del compuesto 21. Estos compuestos son denominados " 13-etil *estra*-" Un compuesto de estrano ya presenta un grupo 13-metilo y no puede portar ningún otro sustituyente en la posición 13. La corrección obvia de este error consiste en reemplazar el texto mencionado arriba por el texto " 13-etil *gona*-"
- 8) La reivindicación de procedimiento 22 se refiere a un procedimiento que no conduce a los compuestos reivindicados. La "reducción y eventualmente sustitución de los compuestos que responden a la fórmula (III)" podría conducir a otros compuestos que no están cubiertos por el ámbito de la reivindicación 1. En consecuencia la reivindicación 22 no es clara según el artículo PCT 6 (ver las instrucciones 6 33).

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

122

Del ORGANISMO DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A
ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

ver formulario PCT/ISA/220

Referencia Internacional

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

PCT/EP 2005/003792

07.04.2005

08.04.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
C07J83/00, A61K31/005, A61P5/28

Solicitante

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1 Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos.

- ☒ Campo Nº I Fundamento del Informe
- ☐ Campo Nº II Prioridad
- ☐ Campo Nº III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad Industrial
- ☐ Campo Nº IV Falta de uniformidad de la invención
- ☒ Campo Nº V Declaración fundada según regla PCT 43bis 1(a)(i) con respecto a la novedad la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo Nº VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo Nº VII Falencias específicas de la solicitud Internacional
- ☒ Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud Internacional

2 PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este Informe es válido como Informe escrito del organismo encargado de la búsqueda Internacional (IPEA) esto no es así cuando según la regla 58.1bis(b) el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los Informes escritos de este organismo de búsqueda Internacional no serán reconocidos.

Cuando este Informe es válido como Informe escrito de IPEA tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito y cuando corresponde modificaciones en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones ver formulario PCT/ISA/220

3 Para otros detalles ver las Instrucciones del formulario PCT/ISA/220

Nombre y Dirección Postal del ISA
European Patent Office - P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31 70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax (+31 70) 340-3018

Funcionario Apoderado

Watchorn, P

Tel +31 70 340-2207

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (enero 2004)

Campo Nº I	Fundamento del Informe
1	Con respecto al idioma el informe fue confeccionado basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada en tanto en este punto no se indique otra cosa ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b))
2	Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada el informe fue confeccionado sobre la siguiente base a. Tipo de material ☐ listado de secuencias ☐ tablas del listado de secuencias b. Forma del material ☐ en forma escrita ☐ en forma legible por computadora c. Momento de la presentación ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda 3 ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera 4 Observaciones adicionales

124

Campo N° V		Resolución fundada según regla PCT 43b.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución		
1	Resolución			
	Novedad	SI	Reivindicaciones	1 – 29
		No	Reivindicaciones	
	Actividad inventiva	SI	Reivindicaciones	1 – 29
		No	Reivindicaciones	
	Aplicabilidad Industrial	SI	Reivindicaciones	1 – 29
		No	Reivindicaciones	
2	Documentos y aclaraciones			
	ver hoja adjunta			

Campo N° VII		Observaciones definidas sobre la solicitud internacional		
Se efectúan las siguientes observaciones acerca de la claridad de las reivindicaciones, descripción e ilustraciones o de la cuestión de si las reivindicaciones están completamente apoyadas por la descripción				
	ver hoja adjunta			

175

V Resolución según regla PCT 43b/a.1(a)(i) y artículo PCT 35(2)

El estado de la técnica más cercano está constituido por los siguientes documentos.

D1 STEROIDS. STRUCTURE, FUNCTION AND REGULATION, vol 55, Nº 2, febrero 1990 (1990.02)
pp. 59-64, XP00218688

D2 US 4 768 218 A

Los siguientes documentos son importantes para evaluar la actividad inventiva de la invención reivindicada

D3 DATABASE CA 'Online' XP002341081 recuperado de acceso a base de datos STN Nº 1994 32398

D4 WO 92/11278 A

V N – Novedad (artículo PCT 33(2))

- 1) Los compuestos de D-homo-esteroid 16-eno que responden a la fórmula (I) de la reivindicación 1 presentan un átomo 17-Cl. En este contexto se comprueba que los compuestos del estado de la técnica más cercano no presentan ningún átomo 17-Cl (ver D1 página 63 compuestos 3 y 4 y D2 columnas 27-28, tabla 1). Los compuestos que responden a la fórmula (I) de la reivindicación 1 son entonces novedosos según el artículo PCT 33(2). Esto es válido también para los compuestos de las reivindicaciones dependientes 2-21, el procedimiento para su elaboración acorde con las reivindicaciones 22-24, las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 25 y los empleos de este compuesto que responde a la fórmula (I) acordes con las reivindicaciones 26-29.

V ET – Actividad inventiva (artículo PCT 33(3))

- 2) El problema a resolver por el objeto reivindicado consiste en poner a disposición andrógenos mejorados. Este problema está relacionado con el problema mencionado en la presentación de la versión original (disponibilidad de otros andrógenos) (ver la descripción, página 1, renglones 17-18). El solicitante demostró con los resultados de los ensayos mencionados en la solicitud (ver tabla de la página 11 de la descripción) que los compuestos reivindicados presentan una muy buena RBA (afinidad de enlace relativa) con el receptor andrógeno (AR) de citosol de próstata de rata. También se comprobó, en particular, que el compuesto 18 de la invención reivindicada presentaba una RBA de 105 % (poseía una afinidad de enlace del 105 % de la afinidad de enlace de la dihidrotestosterona). El compuesto 18 es

17-cloro-17 α -7 α -homo-estra-4 16-dien-3-ona

En D1 y D2 se comprobó la RBA del siguiente compuesto

17 α -7 α homo-estra-4 16-dien-3-ona (compuesto 3)

- (ver D1 página 63 tabla 1 compuesto 3 y D2, columnas 27-28, tabla 1). Este compuesto conocido a través de D1 y D2 que sólo se diferencia del compuesto 18 de la presente invención mencionado arriba en que no presenta un átomo 17-Cl, poseía una RBA de sólo 2 % para el receptor andrógeno de citosol de próstata de rata (poseía una afinidad de enlace del 2 % de la afinidad de enlace de la dihidrotestosterona). El solicitante demostró entonces que los compuestos reivindicados que responden a la fórmula (I) presentan una RBA muy mejorada con respecto a los compuestos de D-homo-esteroid 16-eno que no presentan un átomo 17-Cl. También se demuestra que se conoce, por medio de D1, que el compuesto 3 mencionado arriba presenta una muy buena actividad *in-vivo*, a pesar de que presenta una RBA baja (ver D1, página 63, columna 1, párrafo 6). En este contexto, en D1

se menciona que esta muy buena actividad *in-vivo* estaba relacionada con el anillo D-homo. El anillo D homo conducía a una degradación metabólica más reducida para que esté presente en mayor cantidad en los tejidos sensibles al andrógeno y con ello, una actividad mejorada a pesar de que exhiba una muy buena RBA para el AR. Dado que los compuestos de la presente solicitud presentan una muy buena RBA para el RA se puede esperar, basado sobre D1 que presentan también una muy buena actividad *in-vivo*.

- 3) En este contexto también se puede comprobar que los documentos D3 y D4 describen 17-cloro, 11 β aril-D-homo-steriod-4 16-dien-onas que presentan en particular actividad antigestiva (ver D3 resumen, y D4 página 21 renglones 4-9, página 18 párrafo 5 y página 19, párrafo 3). D3 y D4 también mencionan que estos compuestos presentan actividad antiandrógena (ver resumen EPODOC de D3, en el que se menciona el tratamiento de enfermedades relacionadas con el andrógeno). Se podría entonces concebir, en lo posible a partir de D3 y D4, que los esteroides 17 Cl D homo-16-eno presentan afinidad al AR. Pero en D3 y D4 no se menciona que la introducción de un átomo 17-Cl conduciría a una mejor RBA al ART (y la consecuente afinidad mejorada). Los compuestos que responden a la fórmula (I) representan entonces una solución no obvia del problema mencionado arriba y, en consecuencia son inventivas según el artículo PCT 33(3). Esto es válido también para los compuestos de las reivindicaciones dependientes 2-21, el procedimiento para su elaboración acorde con las reivindicaciones 22-24 las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 25 y los empleos de este compuesto que responde a la fórmula (I) acordes con las reivindicaciones 26-29.

VIII – Resolución según la regla PCT 43b/a.1(a)(i)

- 4) La posibilidad en la reivindicación del compuesto 13 de que R¹² represente un grupo hidroximetilo o un grupo formilo no está cubierta por el ámbito de la reivindicación 1 (regla PCT 6 4). Esta contradicción en las reivindicaciones conduce a una falta de claridad según el artículo PCT 6 (ver también página 6 renglón 18 de la descripción).

- 3) Existe un error en la reivindicación dependiente 16

• R⁷ un grupo metilo, un átomo de flúor, R⁸ un grupo hidroxil "

Dado que en la reivindicación 1R7 no puede representar ningún átomo de flúor, existe aquí un error evidente. Este error puede ser corregido en base a d de la página 6, renglones 1-7 de la descripción donde se puede incorporar el siguiente texto en la reivindicación 16

• R⁷ un grupo metilo R⁷ un átomo de flúor, R⁸ un grupo hidroxil "

- 6) La posibilidad en la reivindicación dependiente del compuesto 16 de que R¹⁰ represente un grupo hidroximetilo no está cubierta por el ámbito de la reivindicación 1 (regla PCT 6 4). Esta contradicción en las reivindicaciones conduce a una falta de claridad según el artículo PCT 6. En la reivindicación 1 R¹⁰ también puede representar un grupo hidroximetileno.

- 7) Existe un error en la nomenclatura de los compuestos 33-48 de la reivindicación del compuesto 21. Estos compuestos son denominados " 13-etil *estra*-" Un compuesto de estrano ya presenta un grupo 13-metilo y no puede portar ningún otro sustituyente en la posición 13. La corrección obvia de este error consiste en reemplazar el texto mencionado arriba por el texto " 13-etil *gona*-"

- 8) La reivindicación de procedimiento 22 se refiere a un procedimiento que no conduce a los compuestos reivindicados. La "reducción y eventualmente sustitución de los compuestos que responden a la fórmula (III)" podría conducir a otros compuestos que no están cubiertos por el ámbito de la reivindicación 1. En consecuencia, la reivindicación 22 no es clara según el artículo PCT 6 (ver las instrucciones 5 33).

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- ◆ Descripción de la invención [x]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha Nov 03 de 2006.

Carretera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08/11/06

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección Müllerstrasse 178, 13353, Berlín

Alemania

Nacionalidad o Domicilio ALEMANA

Lugar de Constitución ALEMANIA

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre J IAN RAISBECK

Dirección World Trade Center Torre A,

Calle 100 No 8A-37 Piso 10

Teléfono 601-7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual

Número 79 376 996 Bta
TP 135 799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre VER PAGINA ADJUNTA

RING, Sven

Dirección VER PAGINA ADJUNTA

WIRWA, Kai

KAUFMANN, Gunter

Nacionalidad o Domicilio VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2005/003792

Fecha Abril 7, 2005

Publicación Internacional No WO 2005/097819

Fecha Octubre 20, 2005

6

Título (54): D-HOMO-17-CLORO-18(17)ENO ESTÉROIDES

7

Clasificación Internacional (51) C07J 63/00, A61K 31/565, A61P 5/26

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Abril 8, 2004

(31) Numero de Solicitud

10 2004 018 441 0

9

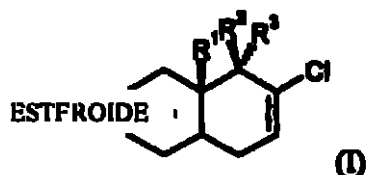
Comprobante de pago No 06 - 84 312

Fecha Octubre 31, 2006

REIVINDICACIONES

1 D-homo-17-cloro-16(17)eno esteroides de la fórmula

I



donde

R¹ es un grupo alquilo-C₁₋₆

R² es un grupo hidroxilo, C₁₋₁₀-alquiloxi, C₁₋₁₅-aciloxi, C₆₋₁₅-cicloalquilaciloxi-, C₇₋₁₅-arilaciloxi, C₇₋₁₅-arilaquiloxi o un grupo C₇₋₁₅-alquilariloxi, y

R³ es átomo de hidrógeno, un grupo C₁₋₁₀-alquilo-, C₁₋₁₀-perfluoralquilo,

un radical-(CH₂)_nCH₂W, con n = 0, 1 o 2, y

W es un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno para un pseudohalógeno o un grupo C₁₋₁₀-alquiloxi,

un radical-(CH₂)_m-CH=CH(CH₂)_p-R⁴, con m = 0, 1, 2 o 3, p = 0, 1 o 2, y

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un radical C₁₋₁₀-alquilo-, C₆₋₁₅-arilo-, C₇₋₁₅-arilalquilo-, C₇₋₁₅-alquilarilo, un grupo hidroxilo, un grupo C₁₋₁₀-alquiloxi o un grupo C₁₋₁₀-aciloxi, o

un radical -(CH₂)_oC=CR⁵ con

o = 0, 1 o 2, y

R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -aril-, C_{7-15} -aralquilo, C_{7-15} -alquilarilo o C_{1-10} -aciloxi, o

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-10} -alquilo, C_{1-10} -perfluoralquilo, un radical $-(CH_2)_nCH_2W$, con $n = 0, 1$ o 2 , y W es un grupo hidroxil, un átomo de halógeno para un pseudohalógeno o un grupo C_{1-10} -alquiloxi, un radical $(CH_2)_m-CH=CH(CH_2)_p-R^4$ con $m = 0, 1, 2$ o 3 , $p = 0, 1$ o 2 y

R_4 es un átomo de hidrógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -arilo, C_{7-15} -arilalquilo, C_{7-15} -alquilarilo, un grupo hidroxil, un grupo C_{1-10} -alquiloxi o un grupo C_{1-10} -aciloxi, o un radical $-(CH_2)_oC=CR^5$ con $o = 0, 1$ o 2 y

R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical C_{1-10} -alquilo, C_{6-15} -aril-, C_{7-15} -aralquilo, C_{7-15} -alquilarilo o C_{1-10} -aciloxi,

y

R^3 es un grupo hidroxil, C_{1-10} -alquiloxi, C_{1-15} -aciloxi, C_{6-15} -cicloalquilaciloxi, C_{7-15} -arilaciloxi, C_{1-15} -arilalquiloxi o C_{7-15} -alquilariloxi, o

R^2 y R^3 juntos son un grupo ceto-, metileno-, difluorometileno- o incluyendo el átomo de $C-17\alpha$ forma un

131

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

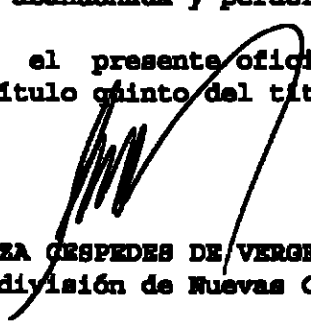
REFERENCIA	Radicación No	6 112551
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/003792
	Fecha inicio fase nacional	08/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	14693

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 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 Única No 10 de 2001.


ALIX CARMONA QUESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC. 2006 salvado