

QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-127749

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROFÁRMACOS DE ESTEROIDES CON ACCIÓN ANDROGÉNICA.

SOLICITANTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Mullerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 20 de diciembre de 2006

P2006/000249

SS

06/249



OLARTERAISBECK

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127749- -00000-0000
Tel: 2000-12-20 18:30/100 Usp. 2020 NUEVEALAJUNES
Fm. 11 PATENTE
Evo: 3/6 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Fecha: 100

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.		
2 S LICITANTE (71)	Nombre: <u>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Dirección: <u>Müllerstrasse 178, 13353, Berlin</u> <u>Alemania</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ALEMANA</u> Lugar de Constitución: <u>ALEMANIA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: <u>J. IAN RAISBECK</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.376.996 Bta</u> <u>TP 135.799</u>
	Dirección: <u>World Trade Center Torre A,</u> <u>Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>	
	Dirección: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/005256</u> Fecha <u>Mayo 10, 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/113575</u> Fecha <u>Diciembre 1, 2005</u>		
6 Título (54): <u>PROFARMACOS DE ESTEROIDES CON ACCIÓN ANDROGÉNICA</u>		
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07J 41/00, A61K 31/565, A61P 5/26.</u>		
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>Mayo 21, 2004</u>
	(31) Número de Solicitud <u>10 2004 025 986.0</u>	
9 Comprobante de pago No. <u>06 - 94.430</u> Fecha <u>Diciembre 12, 2006</u>		

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. 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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/005256

Dr. WYRWA, Ralf ✓
Burgstrasse 47
07751 Oelknitz,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Dr. DROESCHER, Peter ✓
Lessingstrasse 7
99425 Weimar,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Dr. RING, Sven ✓
Ziegenhainer Oberweg 3
007749 Jena,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Dr. ELGER, Walter ✓
Schorlemerallee 12b
14195 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SCHNEIDER, Birgitt ✓
Damaschkeweg 19
07745 Jena,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Dr. HILLISCH, Alexander ✓
Zum Teller Hof 44
42553 Velbert,
Alemania
Nacionalidad: Austriaca

REDDERSEN, Gudrun
Friedrich-Engels-Strasse 10
07749 Jena,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

~~4~~
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-127749-00000-0000
Hec: 2008-12-20 18:37:00 Dep. 2000 NUEVE MIL
TOL 11 PATENTE IN
Evo: 378 PASADAJUNALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 94.430
FECHA : DICIEMBRE 12 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32747904	11/12/2006	7,734,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ACTUACION NOTARIAL



[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 República Argentina, el día VEINTITRES de JUNIO del año
5 DOS MIL CINCO, ante mi María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del
6 Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Gerardo MESSERER, argentino,
7 mayor de edad, casado en primeras nupcias con Karina Ann Reynolds, titular del
8 Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con domicilio especial en la
9 Avenida Leandro N. Alem 1.134, 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 "SCHERING
12 AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio en Müllerstraße 178, 13353 Berlín,
13 Alemania, le confirió el día 7 de Abril de 2.005 en dicho país, un Poder, el cual
14 mediante escritura número 44, de fecha 22 de Junio de 2.005, 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
22 OLARTE y/o JAMES IAN RAISBECK, al solo y único objeto de que en nombre y
23 representación de la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT" y
24 actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
25 exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que correspondan y realicen los



11 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
NÚMERO 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 Ann
Reynolds, titular del Documento Nacional de Identidad número 13.782.654, con
domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, 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 2.005, en Berlín,
Alemania, por la Sociedad "SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT", con domicilio
en Müllerstrasse 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 Schering Aktiengesellschaft Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany domiciliados en declaran por el presente otorgar a



ACTUACION NOTARIAL

[Firma manuscrita]

N 004947042

1 GERARDO MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar 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, declaraciones,
7 apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar
8 testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer
9 cuanto 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, Centroamérica ..., 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 demás 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, inchar,
25 recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciás, exigir y dar



N. 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, percibir, 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 Rempen 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 transcribo textualmente dije: "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 N° R. 142/2005 - He advertido sobre la prohibición de
colaboración según el Artículo 3, Párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi
pregunta es 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 setiembre 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, N° de



ACTUACION NOTARIAL

N 004947043

1 Acta HR B 283, que el Dr. Klose y el Dr. Seuss 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 BERLIN- 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 tenido y he vertido al idioma
14 nacional, en Buenos Aires, el 19 de mayo de 2005.- Hay una firma ilegible y un sello
15 que dice: "Laura 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 PÚBLICOS 24.5.05. LEGALIZACIONES \$20.00. CTPBA.
23 UNIDAD N° 2." A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada
24 traductora, ..., que dice: "N° 00824188. COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
25 DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES. República Argentina. Ley 20.305.



N 004947043

LEGALIZACIÓN. Por la presente el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS
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 únicamente que la firma y sello que
aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes al Traductor
Público: THIEBERGER, LAURA que obran en los registros de esta institución en el
folio tomo ALEMAN 254 2 INGLES 14 3 Buenos Aires, Legalización Número:
3258/2005/T5 Fecha: 24/05/05.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice
Marcelo P. Sigaloff Encargado Dto. de Legalizaciones Colegio de Traductores
Públicos 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
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para el nombrado
apoderado -....- LEO está 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 puso ante mí, al folio 186 del Registro Notarial número 1788, a
mi cargo. PARA EL APODERADO expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3)
sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
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

8



ACTUACION NOTARIAL



N 004947044

1 el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los
2 alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por
3 sí este instrumento.- LEO esta escritura al compareciente, quien así la otorga y en
4 prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- GERARDO MESSERER. Ante mí:
5 MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su
6 escritura matriz que pasó ante mí, al folio 189 del Registro Notarial número 1788, n
7 mi cargo. PARA EL PODERDANTE, expido la presente **PRIMEIRA COPIA** en
8 cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número
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

CECIB - LEY 184 OCAR
LEGALITACION

050623226358



\$211.00 14:48:41

23/06/2005

RECIBO

050623035431



\$39.00 14:49:49

23/06/2005



004947044

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

RECIBO
BUEI

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1901)

A 00037959

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por NESTOR ESTEBAN AZLOR

3. Quien actúa en calidad de LEGALIZADOR

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

AIRES
AIRES
AIRES
AIRES

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. 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 número: 050623035431

9. Sello / Timbre



10. Firma

[Handwritten signature]

SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO



LEGALIZACION



1006549485

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

abrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 050623226358/6 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Jueves 23 de Junio de 2015

ESC. NESTOR ESTEBAN AZLOR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADOR

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Dezember 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/113575 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07J 41/00, A61K 31/565, A61P 5/26

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005256

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Mai 2005 (10.05.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 025 986.0 21. Mai 2004 (21.05.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; MÜLLERSTRASSE 178, 13353 BERLIN (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DR. WYRWA, Ralf [DE/DE]; Burgstr. 47, 07751 Oelknitz (DE). DR. DROESCHER, Peter [DE/DE]; Lessingstr. 7, 99425 Weimar (DE). DR. RING, Sven [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). DR. ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemmerallee 12b, 14195 Berlin (DE). SCHNEIDER, Birgit [DE/DE]; Damaschkeweg 19, 07745 Jena (DE). DR. HILLISCH, Alexander [AT/DE]; ZUM TELLER HOF 44, 42553 VELBERT (DE). REDDERSEN, Gudrun [DE/DE]; Friedrich-Engels-Str. 10, 07749 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, NG, 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) 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), europäisches (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, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

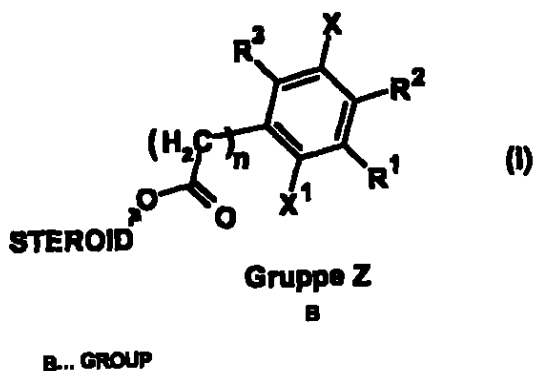
Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: STEROID PRODRUGS WITH ANDROGENIC EFFECT

(54) Bezeichnung: STEROID-PRODRUGS MIT ANDROGENER WIRKUNG



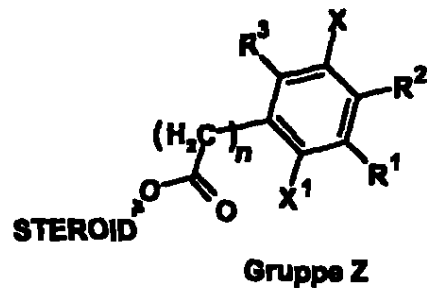
(57) Abstract: The invention relates to steroid prodrugs with androgenic effect of general formula (I), in which the group Z is bonded to the steroid, pharmaceutical compositions comprising said compounds and the use thereof for the production of medicaments with androgenic effect.

(57) Zusammenfassung: Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft Steroid-Prodrugs mit androgener Wirkung der allgemeinen Formel (I), in denen die Gruppe Z an das Steroid gebunden ist, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln mit androgener Wirkung.

12

Steroid-Prodrugs mit androgener Wirkung

Die Erfindung betrifft Steroid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I),



(I)

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

Androgene spielen im Organismus bei beiden Geschlechtern eine wichtige Rolle. Sie entfalten ihre Wirkung über einen nukleären Rezeptor, den Androgenrezeptor. Dieser spielt in vielen Organen und Geweben eine Rolle. Androgene sind essentiell für die männliche Reproduktionsfunktion, diese macht aber nur ein kleines Segment ihrer Rolle im Organismus aus. Diese umfasst viele Stoffwechselfunktionen, Ausprägung und Erhaltung des Skelettsystems und der Muskulatur, Funktionen von Leber und Niere, des ZNS und der Haut u. a. m.⁽¹⁾.

Androgene modulieren eine Reihe von Funktionen anderer Hormone, insbesondere die der Östrogene. Beispiele hierfür sind Östrogenwirkungen in Uterus und Vagina, die durch Androgene antagonisiert oder organspezifisch moduliert werden. Östrogen-/Androgeninteraktionen sind auch auf hypophysärem Niveau und in der Leber von großer Bedeutung.

Die hormonalen Eigenschaften von Androgenen (Testosteron) können in manchen Geweben durch enzymatische Umwandlungen verstärkt, abgeschwächt oder qualitativ verändert werden⁽²⁾.

Durch die Aromatisierung von Testosteron kann in Zielorganen Östradiol entstehen. Letzteres dürfte die Wirkung von Testosteron im ZNS sehr stark überlagern. In der Prostata, der Haut und Hautanhangsgebilden findet eine Umwandlung von Testosteron in 5α-

Dihydrotestosteron (5 α -DHT) statt. Dieses Androgen ist wesentlich potenter als Testosteron selbst. Die Hemmung der Umwandlung von Testosteron in 5 α -DHT schwächt dessen Androgenwirkung sehr stark ab. Eine 5 β -Reduktion führt zu nicht androgenen Metaboliten.

13

5 Androgene (Testosteron) werden bereits vom fötalen Hoden gebildet. Diese Sekretion spielt eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von männlichen Geschlechtswegen und männlich geprägten äußeren Geschlechtsmerkmalen. Auch das zentrale Nervensystem erfährt in der Phase der intrauterinen Entwicklung eine männliche Prägung. Auch bei diesem Vorgang dürfte die pränatale Sexualdifferenzierung durch die Androgensekretion der fötalen Hoden
10 eine wichtige Rolle spielen. Eine weibliche Differenzierung aller zunächst bisexuell angelegten Strukturen und Funktionen erfolgt dann, wenn keine Androgene vorhanden sind oder durch das Fehlen oder einen genetischen Defekt des Androgenrezeptors nicht zur Wirkung gelangen⁽³⁾.

15 Nach der Geburt fallen die Blutspiegel des Testosterons bei Knaben auf sehr niedrige Werte, um dann während der Geschlechtsreife wieder auf hohe Werte anzusteigen. In dieser Phase wirken sie im Hoden auf das Keimepithel in einem Synergismus mit den gonadotropen Hormonen. Die unter dem Einfluss von Testosteron in der Fötalphase angelegten Geschlechtsorgane sind auch im späteren Leben durchweg für ihre Funktion von
20 Androgenen abhängig. Dies gilt aber auch für ein breites Spektrum sonstiger Organe, Gewebe und Funktionen, die bei beiden Geschlechtern von Androgenen gesteuert werden oder zumindest Androgen-sensitiv sind⁽⁴⁾.

Dies gilt augenfällig für die Haut, die Behaarung und verschiedene Anhangsgebilde der Haut,
25 wie Talg- und Schweißdrüsen. Individuen, deren Androgenrezeptor durch einen genetischen Defekt nicht funktionsfähig ist, weisen typische Störungen der Sexualdifferenzierung auf (Syndrom der so genannten „Testikulären Feminisierung“) und entwickeln, abhängig vom Ausmaß des Defektes, geringe oder keine Axillar- und Schambehaarung⁽⁵⁾. Ein weiteres Beispiel für die Rolle der Androgene außerhalb der unmittelbaren Fortpflanzungsfunktionen
30 sind ihre anabolen Effekte und andere den gesamten Organismus betreffenden Wirkungen auf den Stoffwechsel. Die stärkere Ausprägung der Muskulatur beim männlichen Geschlecht und die unterschiedliche Anlage und Verteilung von Fettgewebe beim männlichen und weiblichen Geschlecht sind Ausdruck und Beispiel entsprechender Androgenwirkungen. Androgene stimulieren die Sekretion von IGF-1, des wichtigsten somatotropen Faktors in der
35 Leber. Auch die Bildung neuer roter Blutkörperchen wird unter Vermittlung des Hormons Erythropoietin positiv beeinflusst.
. Androgene unterdrücken das Wachstum der Brustdrüsen beim Mann.

Beginnend mit der Pubertät werden beim weiblichen Geschlecht ebenfalls Androgene in physiologisch relevanten Mengen sezerniert. Die Nebennieren sezernieren mit Androstendion und Dehydroepiandrosteron zwei Steroide, die in Organen mit entsprechender Enzymausstattung in Testosteron und 5 α -Dihydrotestosteron umgewandelt werden können⁽⁷⁾. Diese Umwandlung dürfte besonders in der Haut eine große Rolle spielen. Die Ovarien sezernieren Androgene, und zwar vorwiegend Testosteron. Dessen Sekretion steigt zur Zyklusmitte deutlich an, um in der Lutealphase wieder abzufallen. Es kann kein Zweifel daran bestehen, dass die Libido bei beiden Geschlechtern durch Androgene positiv beeinflusst wird⁽⁸⁾. Adrenale Androgene spielen für das Befinden erwiesenermaßen eine große Rolle. Bei Frauen, die mit Glucocortikoiden behandelt werden, wird die gesamte adrenale Hormonproduktion unterdrückt. Damit einher gehen depressive Verstimmungen, die durch eine Substitutionsbehandlung mit Dehydroepiandrosteron deutlich gebessert werden können⁽⁹⁾.

Im höheren Lebensalter fallen die Testosteronspiegel bei Männern im Mittel signifikant ab. Hierbei besteht eine große individuelle Variation von auch im höchsten Lebensalter normalen bis hin zu stark hypogonadalen Werten. Noch ausgeprägter ist der Verlust der Androgene im Alter bei Frauen. Mit dem Wegfall reifender Follikel versiegt eine wichtige Quelle von Androgenen. Später versiegt auch die Androgensekretion des ovariellen Stromas. Mit der Adrenopause fällt einige Jahre nach dem Eintritt der Menopause auch die adrenale Androgensekretion auf sehr niedrige Werte.

Bei beiden Geschlechtern können im höheren Lebensalter, aber unter besonderen Umständen auch schon davor, zu niedrige Androgenspiegel und ihre Folgen für die Befindlichkeit, Libido und Stoffwechselfunktionen eintreten. Besonders sind hierbei somatotrope Funktionen betroffen, die sich durch Verlust von Muskel- und Knochenmasse und Blutarmut manifestieren⁽¹⁰⁾. Zu den Folgen zu niedriger Androgenspiegel gehören aber auch depressive Verstimmungen, Libidostörungen und Antriebschwäche.

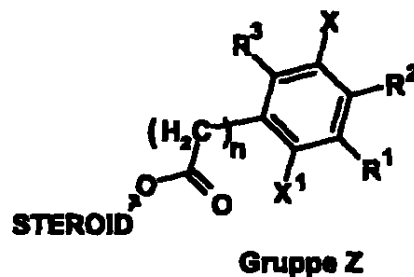
Testosteron wird bei oraler Therapie vorgenannter Störungsbilder von der menschlichen Leber gut vertragen, muss aber in extrem hohen Dosierungen angewendet werden, um therapeutisch relevante Blutspiegel zu erreichen. Methyltestosteron und andere Derivate haben eine bessere orale Wirksamkeit, sind aber mit dem Problem schlechter Leberverträglichkeit behaftet⁽¹¹⁾.

15

Aus der DE 100 27 887.6 A1 sind steroidal wirksame Verbindungen bekannt, die über die Gruppe $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ an Erythrozyten gebunden werden und sich dort anreichern. Das Konzentrationsverhältnis der Verbindungen zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt 10-1000, bevorzugterweise 30-1000, so dass man von einer Depotbildung in den Erythrozyten sprechen kann. Durch die starke Bindung der Verbindungen an die Erythrozyten wird die Metabolisierung während der Leberpassage vermieden. Nachteilhafterweise sind trotz einer verringerten Metabolisierung mit den angegebenen Dosierungen keine therapierelevanten Wirkstoffspiegel gegeben.

- 10 Es ist Aufgabe der Erfindung, neue steroidale Verbindungen mit androgener Wirkung bereitzustellen, die oral verfügbar sind und im Vergleich zum Stand der Technik auch bei niedriger Dosierung einen therapierelevanten Wirkstoffspiegel gewährleisten.

Diese Aufgabe wird durch Steroid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) gelöst, in denen eine Gruppe Z an das frezusetzende Steroid gebunden ist,



(I)

worin n eine Zahl 0 – 4,

- 20 R^1 ein Rest $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ oder $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

wobei R^2 , R^3 und X, X^1 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine $\text{C}_p\text{F}_{2p+1}$ -Gruppe mit $p=1-3$, eine Gruppe $\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, COOR^{20} , OR^{20} , $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$ oder $\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^{21}$ steht,

- 25 wobei R^{20} , R^{21} und R^{22} eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylenarylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylen- C_{3-8} -Cycloalkylgruppe oder C_{3-8} -Cycloalkylen- C_{1-4} -Alkylgruppe sind sowie R^{20} außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, oder

R^2 ein Rest $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ oder $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

- 30 wobei R^2 , R^3 und X, X^1 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine $\text{C}_p\text{F}_{2p+1}$ -Gruppe mit

$p=1-3$, eine Gruppe OC(O)-R^{20} , COOR^{20} , OR^{20} , C(O)NHR^{20} oder OC(O)NH-R^{21} steht,

wobei R^{20} , R^{21} und R^{22} eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylenarylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylen- C_{3-5} -Cycloalkylgruppe oder C_{3-5} -Cycloalkylen- C_{1-4} -Alkylgruppe sind sowie

R^{20} außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, oder

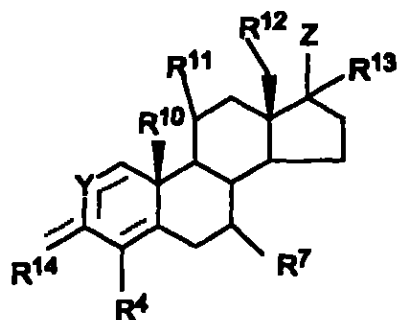
R^3 ein Rest $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ oder $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$,

wobei R^2 , R^3 und X , X^1 für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine $\text{C}_p\text{F}_{2p+1}$ -Gruppe mit $p=1-3$, eine Gruppe OC(O)-R^{20} , COOR^{20} , OR^{20} , C(O)NHR^{20} oder OC(O)NH-R^{21} steht,

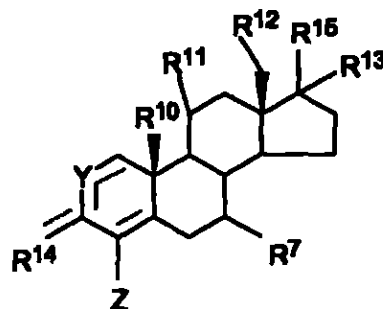
wobei R^{20} , R^{21} und R^{22} eine C_{1-5} -Alkylgruppe, eine C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylenarylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylen- C_{3-5} -Cycloalkylgruppe oder C_{3-5} -Cycloalkylen- C_{1-4} -Alkylgruppe sind sowie

R^{20} außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, und

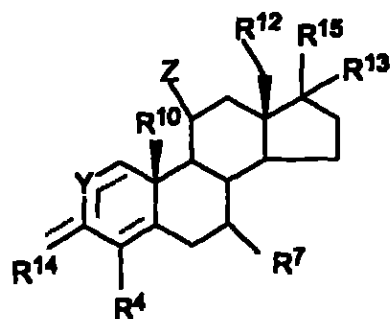
STEROID für ein steroidales Ringsystem gemäß der allgemeinen Formeln (AII - CII) steht:



AII



BII



CII

wobei

Y ein Sauerstoff- oder ein Kohlenstoffatom,

R⁴ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Tri(C₁₋₆-alkyl)silyloxy-, C₁₋₅-Alkoxy- oder eine C₂₋₆-Heterocycloalkyloxy-Gruppe,

5 R⁷ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R¹⁰ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R¹¹ ein Halogenatom, ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Gruppe OC(O)-R²⁰, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R¹² ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,

10 R¹³ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethylgruppe

R¹⁴ ein Wasserstoffatom, eine OH-Gruppe oder ein über eine Doppelbindung gebundenes Sauerstoffatom,

R¹⁵ eine Hydroxy-, Tri(C₁₋₆-alkyl)silyloxy-, C₁₋₆-Alkoxygruppe, eine Gruppe OC(O)-R²⁰ oder eine C₂₋₆-Heterocycloalkyloxy-Gruppe darstellen,

15

und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Wenn Y für ein Kohlenstoffatom steht, können sich zusätzliche Doppelbindungen in 1,2-
20 Positionen oder wenn der Rest R¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine OH-Gruppe ist, in der 2,3-Positionen befinden. Eine zusätzliche Doppelbindung kann sich auch in 4,5-Positionen befinden.

Unter „C₁₋₆-Alkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder
25 geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen verstanden, der zum Beispiel durch Halogenatome, Hydroxygruppen, Nitrilgruppen substituiert sein kann. Als Beispiele seien eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, tert.-Butyl- oder n-Pentylgruppe genannt.

30 Unter dem Begriff C₁₋₆-Alkoxygruppe wird ein verzweigter oder geradkettiger Alkoxyrest mit 1-5 Kohlenstoffatomen verstanden. Als Beispiele seien eine Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, i-Propoxy-, n-Butoxy-, i-Butoxy-, tert.-Butoxy- oder n-Pentoxygruppe genannt.

Unter dem Begriff Tri(C₁₋₆-alkyl)silyloxygruppe wird beispielsweise eine Trimethylsilyloxy-,
35 eine Trisopropylsilyloxy-, eine Triisobutylsilyloxy- oder eine tert.-Butyldimethylsilyloxygruppe verstanden.

17

Die vorstehend genannte „C₃₋₆-Cycloalkylgruppe“ bedeutet erfindungsgemäß eine mono- oder bicyclische Gruppe, die zum Beispiel durch Halogenatome, Hydroxygruppen, Nitrilgruppen substituiert sein kann, wie beispielsweise eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl oder eine Hydroxycyclohexylgruppe.

5

Unter dem Begriff „Arylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein substituierter oder unsubstituierter Arylrest mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen, beispielsweise eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe, wie eine Halogenphenylgruppe oder eine Nitrophenylgruppe, eine Diphenylgruppe oder eine Naphtylgruppe verstanden.

10

Unter dem Begriff „C₁₋₄-Alkylenarylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein disubstituierter Alkylrest verstanden, der mindestens mit einem Arylrest substituiert ist. Beide Reste weisen zusammen 7 bis 15 Kohlenstoffatomen, wobei die Gruppe weitere Substituenten, wie beispielsweise ein Halogenatom tragen kann. Beispiele sind eine Benzylgruppe oder eine Halogenbenzylgruppe.

15

Unter dem Begriff „C₁₋₄-Alkylen-C₂₋₆-cycloalkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein disubstituierter Alkylrest verstanden, der mindestens mit einem C₂₋₆-cycloalkylrest substituiert ist. Beide Reste weisen zusammen 7 bis 15 Kohlenstoffatomen auf, wobei die Gruppe weitere Substituenten, wie beispielsweise ein Halogenatom tragen kann. Beispiele sind eine Cyclopentylethyl-, Cyclohexylmethyl- oder Cyclohexylethylgruppe.

20

Unter dem Begriff „C₃₋₆-Cycloalkylen-C₁₋₄-alkylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Anmeldung ein disubstituierter C₃₋₆-Cycloalkylenrest verstanden, der mindestens mit einem C₁₋₄-Alkylrest substituiert ist. Beide Reste weisen zusammen 7 bis 15 Kohlenstoffatomen auf, wobei die Gruppe weitere Substituenten, wie beispielsweise ein Halogenatom tragen kann. Beispiele sind eine Propylcyclohexyl- oder Butylcyclohexylgruppe.

25

Unter dem Begriff „C_pF_{2p+1}-Gruppe“ wird gemäß vorliegender Erfindung ein perfluorierter Alkylrest verstanden, wie beispielsweise ein Trifluormethyl- und Pentafluorethylrest.

30

Unter dem Begriff „C₂₋₆-Heterocycloalkyloxy-Gruppe“ wird im Rahmen der Erfindung eine C₂₋₆-Heterocycloalkyloxy-Gruppe mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom als Heteroatom verstanden, wobei die Bindung der C₁₋₆-Heterocycloalkyloxy-Gruppe über das Sauerstoffatom in 2, 3 oder 4 Position erfolgt. Ein Beispiel dafür ist die Perhydropyranoxy-Gruppe.

35

Unter dem Begriff „Halogenatom“ wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom verstanden, bevorzugt sind ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

19

Die Zahl "n" ist vorzugsweise 0, 1 und 2 und besonders bevorzugt 0.

5

Bevorzugterweise ist die Gruppe Z in 17- und 4-Position angeordnet, wobei die 17-Position besonders bevorzugt ist.

10

Es ist bevorzugt, dass R¹ den Rest –SO₂NH₂ oder –NHSO₂NH₂ darstellt, wobei der Rest –SO₂NH₂ besonders bevorzugt ist. Genannte Reste befinden sich damit in der m-Position der Gruppe Z in Relation zur Estergruppe, über die die Gruppe Z an das Steroid gebunden ist.

15

R¹ bedeutet vorzugsweise eine Gruppe –SO₂NH₂, wobei R², R³, X¹ und X vorzugsweise jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe sind, oder

20

R² bedeutet vorzugsweise eine Gruppe –SO₂NH₂, wobei R¹, R³, X¹ und X vorzugsweise jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe sind, oder

25

R³ bedeutet vorzugsweise eine Gruppe –SO₂NH₂, wobei R¹, R², X¹ und X vorzugsweise jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe sind.

Y ist vorzugsweise ein Kohlenstoffatom.

R⁴ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Hydroxygruppe.

R⁷ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

R¹⁰ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

R¹¹ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder eine Methylgruppe.

35

R¹² ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom.

R¹³ ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

R^{14} ist vorzugsweise ein Sauerstoffatom.

20

R^{15} ist vorzugsweise eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe $OC(O)-R^{20}$.

5

Die Reste Z in Position 4, 11 oder 17, R^4 in Position 4, R^7 in Position 7, R^{11} in Position 11, R^{13} in Position 17, in Abhängigkeit von Z bzw. R^{15} , und R^{16} in Position 17 können sowohl in α - als auch in β -Position angeordnet sein.

10 Besonders bevorzugte Steroid-Prodrugs sind nachfolgend aufgeführt:

- 1) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (12),
- 2) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (11);
- 3) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat (13),
- 4) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 15 5) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 6) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 7) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (7),
- 8) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (8),
- 9) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 20 10) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 11) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 12) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 13) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 14) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 25 15) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 16) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 17) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 18) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 19) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (5),
- 30 20) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (1),
- 21) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 22) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 23) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 24) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 35 25) 3-Oxoandrostan-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (9),
- 26) 3-Oxoandrostan-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (10),

- 27) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat (2),
28) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat (3),
29) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat (4),
30) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
5 31) 3-Oxo-4-chlor-17 α -methylandrosta-1,4-dien-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (18),
32) 3-Oxo-4-chlor-17 α -methylandrosta-1,4-dien-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
33) Androst-2-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
34) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-sulfamoylbenzoat (6),
35) Androst-2-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
10 36) 3-Oxo-7 α -methyl-11 β -fluorestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (17),
37) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylphenylpropionat (14),
38) 3-Oxo-5 α -androst-1-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (15),
39) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat (18),
40) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat,
15 41) 3-Oxo-7 α -methyl-11 β -fluorestr-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat,
42) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat,
43) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat,
44) 3-Oxo-4-chlorandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (19),
45) 3-Oxo-4-chlorandrosta-1,4-dien-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (20),
20 46) 3-Oxo-4-hydroxyestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
47) 3-Oxo-4-hydroxyandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
48) 3-Oxo-17 β -[(perhydropyran-2-yl)oxy]estr-4-en-4-yl 3'-sulfamoylbenzoat (22),
49) 3-Oxo-17 β -hydroxyestr-4-en-4-yl 3'-sulfamoylbenzoat (21).
50) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-4'-sulfamoylbenzoat (23)
25 51) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-carboxy-5'-sulfamoylbenzoat (24)
52) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-carbamido-5'-sulfamoylbenzoat (25)

Für die Bildung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen als anorganische Säuren unter anderem
30 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.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen androgene Aktivität, wobei die therapeutisch relevanten Steroide durch Esterspaltung der entsprechenden Verbindung gemäß Formel (I) freigesetzt werden. Damit werden vorteilhafterweise überwiegend Androgene mit einer OH-Gruppe freigesetzt, die eine höhere androgene Aktivität als die Verbindungen mit einer Ketogruppe besitzen.

Durch Versuche an

I nicht geschlechtsreifen kastrierten männlichen Ratten,

II geschlechtsreifen kastrierten Ratten und

10 III gonadal intakten adulten geschlechtsreifen Ratten

wurde die orale androgene und antigonadalotrope Aktivität sowie die Beeinflussung der Leberfunktion der erfindungsgemäßen Verbindungen in Relation zu bekannten Verbindungen ermittelt.

15 Die Ergebnisse sind in den Fig. 1 bis 11 graphisch dargestellt. Es zeigen:

Fig. 1 das Wachstum der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Prostata) Hershberger Test/Versuch I,

Fig. 2 den rLH-Gehalt im Serum/Versuch I,

20 Fig. 3 den HDL-cholesterol-Gehalt im Plasma/Versuch I,

Fig. 4 das Wachstum der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Prostata) Hershberger Test /Versuch II)

Fig. 5 den rLH-Gehalt im Serum/Versuch II,

Fig. 6 den HDL-cholesterol-Gehalt im Plasma/Versuch II,

25 Fig. 7 den MENT-Gehalt im Serum/Versuch II,

Fig. 8 das Wachstum der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Prostata) Hershberger Test /Versuch III,

Fig. 9 den rLH-Gehalt im Serum/Versuch III,

Fig. 10 den Testosteron-Gehalt im Serum/Versuch III und

30 Fig. 11 den HDL-cholesterol-Gehalt im Serum/Versuch III.

Versuch (I) an nicht geschlechtsreifen kastrierten männlichen Ratten über 8 Tage

Überraschend und unerwartet zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen 12 bzw. 18 in einem Versuch (I) an nicht geschlechtsreifen kastrierten männlichen Ratten dosisabhängig starke Effekte auf das Wachstum akzessorischer Geschlechtsdrüsen, während für (7 α -Methyl-19-nortestosteron) MENT nur marginale Effekte beobachtet wurden. Unerwartet

zeigen die erfindungsmäßigen Substanzen auch eine MENT überlegene antigonadotrope Aktivität. Bezüglich der Senkung von HDL ist aber MENT stärker wirksam als die erfindungsgemäßen Substanzen.

23

5 Versuchsbeschreibung

Methode: Männliche Ratten mit einem Gewicht von ca. 45 g Körpergewicht werden kastriert und über 7 Tage mit MENT und erfindungsgemäßen Verbindungen 12 bzw. 18 oral behandelt. Am 8. Versuchstag werden die Tiere getötet und die hormonalen Effekte der Testsubstanzen ausgewertet (Wachstum der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, Senkung der gonadotropen Hormone im Plasma, Parameter hepatischer Wirkungen: Effekte auf HDL-Lipoproteine).

Versuch (II) an geschlechtsreifen kastrierten männlichen Ratten über 8 Tage

15 Versuch (II) wurde an geschlechtsreifen kastrierten männlichen Ratten durchgeführt. Auch hier konnten mit den erfindungsgemäßen Substanzen, wie z.B. Verbindung 12 unerwartet starke, dosisabhängige Effekte auf das Wachstum akzessorischer Geschlechtsdrüsen gefunden werden, während für MENT nur marginale Effekte beobachtet wurden. Überraschenderweise zeigen die erfindungsmäßigen Verbindungen auch hier eine MENT

20 überlegene antigonadotrope Aktivität. Bezüglich der Senkung von HDL ist aber auch in diesem Versuch (II) MENT stärker wirksam als die erfindungsgemäßen Substanzen. Nach der oralen Gabe erfindungsgemäßer Verbindungen, wie z.B. von Verbindung 12 werden im Plasma wesentlich höhere Spiegel an MENT erreicht als nach Gabe von MENT selbst.

25 Versuchsbeschreibung

Methode: Erwachsene männliche Ratten, von ca. 300 g Körpergewicht werden kastriert und über 7 Tage mit MENT und der erfindungsgemäßen Verbindung 12 oral behandelt. Am 8. Versuchstag werden die Tiere getötet und die hormonalen Effekte der Testsubstanzen ausgewertet (Wachstum der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, Senkung der gonadotropen Hormone im Plasma, Parameter hepatischer Wirkungen: Effekte auf HDL-Lipoproteine, Bestimmung von MENT im Plasma).

Versuch (III) an gonadal intakten adulten geschlechtsreifen Ratten über 6 Wochen

35 In dem dritten Versuch (III) an gonadal intakten adulten geschlechtsreifen Ratten über 6 Wochen hatten alle Testsubstanzen nur marginale Effekte auf akzessorische Geschlechtsdrüsen, obwohl es im Verlauf der Behandlung unerwartet zu einem starken

Abfall des endogenen Testosterons gekommen war. Dabei induzierte die erfindungsgemäße Verbindung 12 dosisabhängig einen Anstieg der Gewichte von Samenblase und Prostata über das Niveau intakter Kontrollen hinaus. Unter MENT trat ein entsprechender Effekt auch bei extrem hoher Dosierung nicht auf. Eine Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindung 12 konnte auch bzgl. antigonadotroper Effekte gesichert werden. Bezüglich Senkung von HDL ist aber MENT stärker wirksam als die erfindungsgemäßen Substanzen. Die erfindungsgemäße Verbindung 5 zeichnet sich durch besonders geringe Veränderungen hepatischer Parameter aus.

10 Versuchsbeschreibung

Methode: Erwachsene männliche Ratten, von über 300 g Körpergewicht werden über 6 Wochen mit MENT und den erfindungsgemäßen Verbindungen 12 bzw. 5 oral behandelt. Am Versuchsende werden die Tiere getötet und die hormonalen Effekte der Testsubstanzen ausgewertet (Gewicht der Hoden und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, Senkung der gonadotropen Hormone und Testosteron im Plasma im Verlauf des Versuchs, Parameter hepatischer Wirkungen: Effekte auf HDL-Lipoproteine).

Die erfindungsgemäßen Sulfamoylbenzoate der Androgene sind, wie in den Versuchen (I – III) gezeigt werden konnte, den entsprechenden Androgenen hinsichtlich oraler androgener und antigonadotroper Aktivität deutlich überlegen. Gegenüber den therapeutisch gewünschten androgenen Effekten treten Effekte, die die Beeinflussung von Leberfunktionen reflektieren, deutlich zurück.

25 Untersuchung der Erythrozytenbindung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen 5 bzw. 12 sowie die erfindungsgemäßen Verbindungen 1 bzw. 11 wurden zudem hinsichtlich der Bindung an Erythrozyten untersucht.

Für die m-substituierten Verbindungen konnten deutlich schwächere Bindungen an die Erythrozyten nachgewiesen werden. Dagegen zeigen die 4'-Sulfamoylbenzoate eine stärkere Bindung.

Unerwartet war dabei aber, dass z.B. die m-substituierte Verbindung 12 gegenüber der p-substituierten Verbindung 11 trotz geringerer Bindungsstärke an die Erythrozyten eine höhere Aktivität im Herabberger-Test aufweist. Die Daten in Tabelle 1 sollen die Bindung an Erythrozyten ausgewählter Verbindungen gemäß Formel (I) illustrieren.

Tabelle 1

Bindung ausgewählter Verbindungen an Erythrozyten und bestimmtes Erythrozyten/ Plasma-Verhältnis

Substanz/Beispiel	RBA zu Erythrozyten	Verteilungsverhältnis Erythrozyten/ Plasma auf
Estradiol-3-sulfamat	100	48
(1)	48	9
(5)	1.3	2
(8)	24	7
(14)	3.4	4
(4)	0.8	2
(18)	1.4	2
(12)	2.1	3

5

Testprinzip und Versuchsbeschreibung:

Die $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ -Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Bindung an Carboanhydrasen zu einer Anreicherung in Erythrozyten führen. Die Verdrängung von Estradiol-3-sulfamat aus der Erythrozytenbindung durch Testsubstanzen wird gemessen. Versuchsansatz: Humanblut wird mit einem Gemisch aus ^{14}C -markiertem und unmarkiertem Estradiolsulfamat versetzt. Am gewählten Arbeitspunkt sind die Erythrozyten gesättigt. Die Verteilung in Plasma/Erythrozyten beträgt 40:60. Eine zweite Blutprobe wird mit einem Gemisch aus ^{14}C -markiertem Estradiolsulfamat und unmarkierter Testsubstanz versetzt. Die relative Bindungsaffinität errechnet sich aus dem Anteil an ^{14}C -markiertem Estradiolsulfamat im Plasma: hoher Anteil = starke Verdrängung von ^{14}C -Estradiolsulfamat aus den Erythrozyten durch die Testsubstanz = hohe Bindungsaffinität der Testsubstanzen an die Erythrozyten.

10

15

25

Bestimmung des Erythrozyten/ Plasma-Verteilungsverhältnisses

Frisch gewonnenes, heparinisiertes Blut wird mit einer definierten Menge an Testsubstanz versetzt. Die Konzentration im daraus gewonnenen Plasma wird gemessen. Das Erythrozyten/ Plasma-Verteilungsverhältnisses wird berechnet aus der gemessenen Konzentration der gesamten Substanz im Plasma und der eingesetzten Konzentration.

Überraschend konnte dennoch in allen Fällen eine Bindung an die sich in den Erythrozyten befindende Carboanhydrase (CA I) gezeigt werden (Tabelle 2). Es ist daher zu erwarten, dass die erfindungsgemäßen Substanzen auch als Carboanhydrasehemmer therapeutisch relevante Effekte besitzen. Von Bedeutung für die Eigenschaften als Androgen ist die durch die Affinität zu Carboanhydrasen induzierte Bindung an Erythrozyten. Diese Bindung ist wesentlich für eine reduzierte Extraktion der oral applizierten Substanz bei der ersten Leberpassage. Hohe oder geringere Affinität zu den erythrozytären Carboanhydrasen, schnellere oder verzögerte Freisetzung aus diesem Depot und nachfolgende Hydrolyse bestimmen die therapeutische Einsetzbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Unerwarteterweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen therapeutisch relevante Spiegel bei niedrigeren Dosierungen erreichen, wenn das Verhältnis der Beladung der Erythrozyten/Substanz im Plasma - anders als nach der DE 100 27 887.6 A1 zu erwarten - kleiner als 10 ist. Durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wird die Möglichkeit eröffnet, bei gleicher absoluter Substanzverabreichung höhere, kurz dauernde bzw. gleichmäßig niedrige und länger dauernde Hormonspiegel zu erreichen. Dadurch werden Wirkstärke und Wirkdauer variiert und eine auf den individuellen Organismus abgestimmte Therapie ermöglicht.

Tabelle 2

IC₅₀ Hemmwerte humaner Carboanhydrase

Inhibitor	CAI IC ₅₀ (nM)
(1)	370
(5)	880
(11)	200-400
(12)	600
Acetazolamid (bekannter CA-Hemmer)	1200 1900 ⁽¹²⁾

Testprinzip und Versuchsbeschreibung**Carboanhydrasen katalysieren die CO₂-Hydratation.**

27

Versuchsansatz: Durch einen Puffer, der mit Carboanhydrase I versetzt wurde, wird ein konstanter CO₂-Strom geleitet. Messparameter ist die Zeit, die benötigt wird, um den pH-Wert in definierten Grenzen zu senken. Dieser Parameter reflektiert die Bildung von H₂CO₃ im Medium. IC₅₀-Hemmwerte werden ermittelt, indem zum Versuchsansatz Testsubstanzen pipettiert werden. In den untersuchten Konzentrationsbereichen verursachen die Testsubstanzen keine bis vollständige Hemmung der genannten Enzyme.

Die Testergebnisse der In vivo Versuche (Versuche I–III) und die aufgezeigten Möglichkeiten zur Variation von Wirkstärke und Wirkdauer für eine auf den individuellen Organismus abgestimmten Therapie eröffnen vielfältige Anwendungsmöglichkeiten für die Fertilitätskontrolle und in der Hormonersatztherapie (HRT) bei Mann und Frau sowie die Behandlung hormonell bedingter Erkrankungen bei Mann und Frau.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. ein entsprechendes Salz, gegebenenfalls zusammen mit einem weiteren steroidalen Wirkstoff sowie mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten. Bevorzugte Wirkstoffe sind hierfür GnRH-Analoga, Gestagene, Antigestagene und Glukokortikoide.

Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel können vorzugsweise zur oralen, aber auch zur rektalen, vaginalen, subkutanen, perkutanen, intravenösen, bukkalen, transdermalen oder Intramuskulären Applikation angewendet werden. Sie enthalten neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) bzw. deren Salz.

Die Arzneimittel der 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, 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.

28

- 5 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.

- 15 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.

- 20 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 Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe 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 Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln inkapselt.

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

- 35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Steroid-Prodrugs und besitzen androgene Aktivität. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders zur oralen Applikation geeignet. Das therapeutisch relevante Steroid wird aus der erfindungsgemäßen Verbindung bzw. deren Salz durch Esterspaltung freigesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch eine schwache Erythrozytenbindung verbunden mit einer guten androgenen Aktivität aus. Der Faktor, der dabei als Maß für die Bindung bzw. Anreicherung in den Erythrozyten dient, ist aus der DE 100 27 887.6 A1 bekannt und ist bei den erfindungsgemäßen Verbindungen kleiner als 10.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen erlauben die therapeutische Anwendung der androgen wirksamen Verbindung in Form einer oralen Therapie, die für diese Form der Therapie wegen zu geringer oraler Bioverfügbarkeit nicht geeignet sind, z.B. die von Testosteron, 5 α -DHT oder MENT.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet für die Substitutionstherapie, insbesondere für die Substitutionstherapie in Kombination mit antigonadotropen und antiferilen Strategien beim Manne in Verbindung mit einem GnRH-Analogon, einem Gestagen oder anderen Therapien die zur Unterdrückung der endogenen Androgensekretion führen.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich ebenso für die Substitutionstherapie in Kombination mit Glukokortikoiden oder anderen Therapien die zur Unterdrückung der adrenalen Androgensekretion führen.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls geeignet für die Substitutionstherapie bei der Frau, insbesondere nach einem alterstypischen Abfall der ovariellen und adrenalen Androgensekretion.

25

Durch die erfindungsgemäßen Verbindungen werden Probleme der Leberverträglichkeit minimiert. Für herkömmliche, oral applizierte Androgene, besonders für C-17 alkylierte Androgene, ist es bekannt, dass die Leber stark belastet wird. Die in den erfindungsgemäßen Verbindungen enthaltenen Androgene belasten nach ihrer Freisetzung die Leber nicht.

35

Durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wird die orale Bioverfügbarkeit des enthaltenen Androgens erhöht. Die gesamte auf den Organismus einwirkende Hormonmenge wird deshalb reduziert. Die hormonale Wirkung auf die Leber bei der ersten Passage wird reduziert. Hiermit werden bekannte ungünstige Effekte der oralen Androgentherapie auf den Lipidstoffwechsel (Senkung des HDL-Cholesterins, Erhöhung des atherogenen Risikos) und andere hepatische Sekretionsprodukte reduziert.

Androgene unterscheiden sich in ihren hormonalen Wirkungsspektren und damit in ihrer Eignung für verschiedene therapeutische Erfordernisse. Die erfindungsgemäßen Verbindungen erlauben es durch Auswahl des enthaltenen Androgens eine differenzierende Androgentherapie zu ermöglichen.

30

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einzuschränken.

31

5

Allgemeine Synthesevorschriften

Zur Herstellung der der allgemeinen Formel (AI-CII) zugrunde liegenden Androgene kann man sich bekannter Steroidgrundkörper bedienen. Folgende Steroidgrundkörper können beispielsweise verwendet werden:

- 10 Testosteron, Dihydrotestosteron, 19-Nortestosteron, 7 α -Methyl-19-nortestosteron, 7 α -Methyl-11 β -fluor-19-nortestosteron und 3,3-Dimethoxy-estr-5(10)-17-on (DD 79-213049), Epiandrosteron, 5 α -Androst-2-en-17-on aus Epiandrosteron (US-A-3,098,851), 7 α -Methyl-11 β -methyl-19-nortestosteron, 7 α -Methyl-11 β -methyltestosteron, Oxandrolon, Oral-Turinabol, 17 α -Methyltestosteron etc.

15

- Die in den Ausgangsmaterialien für die Steroidgrundkörper enthaltenen funktionellen Gruppen können gegebenenfalls nach dem Fachmann bekannten Methoden geschützt werden bzw. in entsprechende funktionelle Gruppen umgewandelt werden. So können Ketogruppen in den Ausgangsmaterialien als Ketale oder Thiocetale nach dem Fachmann
20 bekannten Methoden geschützt werden. 17-Ketoverbindungen können nach dem Fachmann bekannten Methoden zu Hydroxyverbindungen reduziert werden.

A) Kopplung der steroidalen Verbindung mit der Gruppe Z

25 Variante 1

Umsetzung mit Sulfamoylphenylcarbonsäuren

- Ein Androgen wird in einer Base, wie z.B. Pyridin, gelöst. Zu der Lösung werden entsprechende Mengen einer Sulfamoylphenylcarbonsäure gegeben, anschließend werden eine Säure, wie z.B. p-Toluolsulfonsäure und zum Schluss ein Carbodiimid, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mit einer Säure, wie z.B. 10%iger HCL angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser, NaHCO₃-Lösung gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird mit einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Essigester extrahiert, die organische Phase gewaschen und mit einem Trockenmittel, wie z.B. MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält entsprechende Androgensulfamoylbenzoate.
- 35

Variante 2**Umsetzung mit Sulfamoylphenylcarbonsäurechloriden**

Ein Androgen wird in einer Base, wie z.B. Pyridin, gelöst. Zu der Lösung wird die entsprechende Menge eines Sulfamoylphenylcarbonsäurechlorides gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und mit einer Säure, wie z.B. 10%iger HCL angesäuert. Es wird mit einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Essigester extrahiert, die organische Phase gewaschen und mit einem Trockenmittel, wie z.B. $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält entsprechende Androgensulfamoylbenzoate.

Variante 3**Umsetzung mit Chlorsulfonylphenylcarbonsäurechloriden**

Ein Androgen wird in einer Base, wie z.B. Pyridin und einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform gelöst und gekühlt. Zu der Lösung wird die entsprechende Menge eines Chlorsulfonylphenylcarbonsäurechlorides gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in konzentrierte Ammoniaklösung eingerührt. Die Mischung wird eingeeengt und mit einer Säure, wie z.B. 10%iger HCL angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält entsprechende Androgensulfamoylbenzoate.

Variante 4**Umsetzung mit 2-Sulfophenylcarbonsäure-cyclo-anhydrid**

Ein Androgen wird in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 2-Sulfophenylcarbonsäure-cyclo-anhydrid wird unter Schutzgas bei erhöhten Temperaturen gerührt. Anschließend wird abgekühlt und mit einer konzentrierten Ammoniaklösung wie z.B. methanolische Ammoniaklösung versetzt. Die Lösungsmittel werden abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 2'-Sulfophenylcarbonsäureester-Ammoniumsalze entsprechender Androgene, die in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. $CHCl_3$ unter Schutzgas gelöst werden. Portionsweise wird eine entsprechende Menge eines Chlorierungsmittels, wie z.B. PCl_5 oder $SOCl_2$ zugegeben. Die Reaktionsmischung wird ggf. bei höheren Temperaturen gerührt und anschließend kurz in konz. NH_3 -Lösung gegeben. Die Mischung wird eingeeengt, die ausgefallene Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 2'-Sulfamoylphenylcarbonsäureester entsprechender Androgene.

Variante 5**Umsetzung zu Sulfamiden ($\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$)**

Die Umsetzung zu den erfindungsgemäßen Sulfamiden erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden zu deren Herstellung ausgehend von entsprechenden Aminen mittels Sulfamid, Sulfamoylchlorid oder Aminosulfonylsocyanat (P.O. Burke et al., J. Chem. Soc. Perk. Trans 2, 1984, 1851; M. Preiss et al. Chem. Ber., 1978, 1915; C.-H. Lee et al., J. Org. Chem., 1990, 6104.).

Beispielsweise wird ein entsprechendes Aminobenzoat in einem organischen Lösungsmittel wie z.B. Toluol in Gegenwart einer Base wie z.B. NEt_3 mit Sulfamoylchlorid beim Temperaturen von 20-60 °C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser, NaHCO_3 -Lösung gewaschen und getrocknet. Die Substanz wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält entsprechende Androgensulfamoylaminobenzoate.

B) Synthese der Gruppe Z**2-Chlor-4-sulfamoylbenzoesäure****Stufe 1**

10 g 2-Chlor-toluol-4-sulfonsäure-Na-Salz $\cdot\text{H}_2\text{O}$ werden in 40 ml Thionylchlorid gegeben. Nach Zugabe von 5 ml DMF wird 6 h unter Rückfluß gekocht. Die kalte Reaktionsmischung wird auf 200 g Eis gegeben. Die ausgefallene Substanz wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 2-Chlor-toluol-4-sulfonsäurechlorid.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 2.32 (s, 3H, Me), 7.32-7.58 (m (überlagert), 3H, CH)

Stufe 2

8 g 2-Chlor-toluol-4-sulfonsäurechlorid werden in 25 ml CHCl_3 gelöst und langsam in 100 ml konz. NH_3 -Lösung eingerührt. Nach 10 min Rühren bei RT wird die Lösung zur Hälfte eingeeengt. Die Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 2-Chlor-4-sulfamoyltoluol.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 2.39 (s, 3H, Me), 7.44 (s, 2H, NH_2), 7.55-7.83 (m (überlagert), 3H, CH)

Stufe 3

1.67 g 2-Chlor-4-sulfamoyltoluol werden in 70 ml Wasser vorgelegt. Nach Zugabe von 5 g KMnO_4 und 0.5 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. wird 2 h unter Rückfluß erwärmt. Nach Zugabe von 2 ml MeOH wird entstandener Braunstein abfiltriert und die Lösung zur Hälfte

eingengt. Nach Ansäuern mit 10%iger HCl wird die Lösung 8 h zur vollständigen Kristallisation kalt gestellt. Anschließend wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 2-Chlor-4-sulfamoylbenzoesäure.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.66 (s, 2H, NH₂), 7.80-8.02 (m (überlagert), 3H, CH),
13.86 (s, 1H, COOH)

5-Sulfamoylisophthalsäure

Stufe 1

20 g 5-Sulfoisophthalsäure-Na-Salz werden in 80 ml Thionylchlorid unter Zusatz von 5 ml DMF 5 h gekocht. Die kalte Reaktionsmischung wird auf 500 g Eis gegeben und die ausgefallene Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 5-Chlorsulfonylisophthalsäuredichlorid.

¹H-NMR (CDCl₃): 8.98 (s, 2H, H-4,6), 9.11 (s, 1H, H-2)

Stufe 2

10 g 5-Chlorsulfonylisophthalsäuredichlorid werden in kleinen Portionen in 150 ml NH₃-Lösung eingerührt. Die Lösung wird eingengt, die ausgefallene Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 5-Sulfamoylisophthalsäurediamid.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.51, 7.67, 8.22 (6H, NH₂), 8.43 (s, 2H, H-4,6), 8.53 (s, 1H, H-2)

Stufe 3

1 g 5-Sulfamoylisophthalsäurediamid werden in 20 ml 1,4-Dioxan suspendiert. Es werden 5 ml 10%ige HCl zugegeben und die Reaktionsmischung wird 3 h auf ca. 90°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 5-Sulfamoylisophthalsäuremonoamid und 5-Sulfamoylisophthalsäure.

4-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid

15 g 4-Sulfonbenzoesäure-K-Salz werden in 100 ml ges. Ammoniaklösung gelöst. Die Lösung wird eingengt und das Salz über P₂O₅ getrocknet. 5 g des Salzes werden in 20 ml SOCl₂ gelöst. Zur Reaktionsmischung werden 0.3 ml DMF gegeben und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man lässt abkühlen, gibt zur Kristallisation Toluol dazu und filtriert ab. Das Produkt wird mit Toluol gewaschen und getrocknet. Man erhält 4-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid, welches für weitere Umsetzungen eingesetzt wird.

SynthesebeispieleBeispiel 15 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (1)Variante 1

1.0 g Testosteron wird in 10 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 1.5 g p-Sulfamoylbenzoesäure, 200 mg p-Toluolsulfonsäure und 1.5 g Dicyclohexylcarbodiimid
 10 (DCC) wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20 ml Wasser zugegeben. Mit 10%iger HCl wird leicht angesäuert (pH = 5). Der Niederschlag wird abfiltriert und 2x mit ges. NaHCO₃-Lsg. und Wasser gewaschen. Der getrocknete Rückstand wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit 10%iger NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, eingeengt und an Kieselgel
 15 chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (1).

Variante 2

1.0 g Testosteron wird in 10 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 1.0 g p-Sulfamoylbenzoesäurechlorid wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe
 20 von 20 ml Wasser wird mit 10%iger HCl leicht angesäuert (pH = 5). Anschließend wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt mit 10%iger NaHCO₃-Lösung und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (1).

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.95 (s, 3H, H-18), 1.17(s, 3 H, H-19), 4.80 (m, 1H, H-17 α),
 5.64 (s, 1H, H-4), 7.56 (s, 2H, NH₂), 7.92-8.15 (m, 4H, Ar).

Beispiel 23-Oxoandrostan-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat (2)

Die Substanz wird analog Beispiel 1 nach Variante 1 ausgehend von 2,4-Dichlor-5-sulfamoylbenzoesäure und Testosteron erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.90 (s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3 H, H-19), 4.82 (m, 1H, H-17 α),
 5.64 (s, 1H, H-4), 7.88 (s, 2H, NH₂), 8.02 (s, 1H, H-Ar),
 8.37 (s, 1H, H-Ar).

Beispiel 3**3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat (3)**

Die Substanz wird analog Beispiel 1 nach Variante 1 ausgehend von 2-Chlor-5-sulfamoylbenzoesäure und Testosteron erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 0.90 (s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3 H, H-19), 4.77 (m, 1H, H-17 α),
5.64 (s, 1H, H-4), 7.56 (s, 2H, NH_2), 7.75-8.80 (m, 3H, H-Ar).

Beispiel 4**3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat (4)**

- 10 Die Substanz wird analog Beispiel 1 nach Variante 1 ausgehend von 2-Methoxy-5-sulfamoylbenzoesäure und Testosteron erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): 0.90 (s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3 H, H-19), 4.74 (m, 1H, H-17 α),
5.64 (s, 1H, H-4), 7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.35 (s, 2H, NH_2), 7.92-
8.07 (m, 2H, H-Ar).

15

Beispiel 5**3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (5)**

- 1.0 g Testosteron wird in 2 ml Pyridin und 2ml CHCl_3 gelöst. Zur Reaktionsmischung wird bei
-20°C unter Rühren 1.0 ml 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid gegeben. Anschließend wird
20 auf RT erwärmt und 15 min gerührt. Die Reaktionslösung wird in 25 ml konz. NH_3 -Lösung
gegeben und 15 min gerührt. Anschließend werden die org. LM abdestilliert. Mit 10%iger
Salzsäure wird leicht angesäuert (pH = 5). Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit
10%iger NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel
chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (5).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.98 (s, 3H, H-18), 1.21 (s, 3 H, H-19), 4.88 (m, 1H, H-17 α),
5.28 (s, 2H, NH_2), 5.74 (s, 1H, H-4), 7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.60-
8.60 (m, 4H, H-Ar).

Beispiel 6**3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-sulfamoylbenzoat (6)****Stufe 1****3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-sulfobenzoat-Ammoniumsalz**

- 2.5 g Testosteron werden in 10 ml Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 3.5 g 2-
Sulfobenzoessäure-cyclo-anhydrid wird unter Schutzgas 12 h bei 50°C gerührt.
35 Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und mit einer konzentrierten methanolischen
Ammoniak-Lösung versetzt. Die Lösungsmittel werden abdestilliert und der Rückstand an

Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-sulfobenzoat-Ammoniumsalz.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.81 (s, 3H, H-18), 1.15 (s, 3 H, H-19), 4.67 (m, 1H, H-17 α),
5.63 (s, 1H, H-4), 7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.18-7.75 (m, 4H, H-Ar).

5

Stufe 2

3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-sulfamoylbenzoat (6)

3.95 g 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-sulfobenzoat-Ammoniumsalz werden in 160 ml CHCl₃ unter Schutzgas gelöst. Portionsweise werden 6.0 g PCl₅ innerhalb von 1 h zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei RT gerührt und anschließend in 600 ml konz. NH₃-Lösung gegeben. Die Mischung wird eingeeengt, die ausgefallene Substanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-sulfamoylbenzoat (6).

¹H-NMR (CDCl₃): 0.94 (s, 3H, H-18), 1.20 (s, 3 H, H-19), 4.90 (m, 1H, H-17 α),
5.73 (s, 1H, H-4), 5.80 (s, 2H, NH₂), 7.58-8.15 (m, 4H, H-Ar).

15

Beispiel 7

3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (7)

Die Substanz wird analog Beispiel 5 ausgehend von Nandrolon, 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid und Ammoniak erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.98 (s, 3H, H-19), 4.82 (m, 1H, H-17 α), 5.74 (s, 1H, H-4),
7.54 (s, 2H, NH₂), 7.68-8.38 (m, 4H, H-Ar).

20

Beispiel 8

3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (8)

Die Substanz wird analog Beispiel 1 Variante 1 ausgehend von Nandrolon und p-Sulfamoylbenzoesäure erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.97 (s, 3H, H-19), 4.80 (m, 1H, H-17 α), 5.74 (s, 1H, H-4),
7.57 (s, 2H, NH₂), 7.92-8.15 (m, 4H, H-Ar).

30

Beispiel 9

3-Oxoandrostan-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (9)

Die Substanz wird analog Beispiel 5 ausgehend von 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-on, 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid und Ammoniak erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.92 (s, 3H, H-18), 1.00 (s, 3H, H-19), 4.79 (m, 1H, H-17 α),
7.54 (s, 2H, NH₂), 7.68-8.38 (m, 4H, H-Ar).

35

38

Beispiel 10**3-Oxoandrost-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (10)**

Die Substanz wird analog Beispiel 1 Variante 1 ausgehend von 17 β -Hydroxy-5 α -androst-3-on und p-Sulfamoylbenzoesäure erhalten.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.92 (s, 3H, H-18), 0.99 (s, 3H, H-19), 4.78 (m, 1H, H-17 α),
7.56 (s, 2H, NH₂), 7.90-8.13 (m, 4H, H-Ar).

Beispiel 11**3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (11)**

- 10 Die Substanz wird analog Beispiel 1 Variante 1 ausgehend von 17 β -Hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on (MENT) und p-Sulfamoylbenzoesäure erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.75 (d, 3H, 7 α -Me), 0.98 (s, 3H, H-19), 4.82 (m, 1H, H-17 α),
5.72 (s, 1 H, H-4), 7.55 (s, 2H, NH₂), 7.92-8.15 (m, 4H, H-Ar).

15 Beispiel 12**3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (12)**

Die Substanz wird analog Beispiel 5 ausgehend von 17 β -Hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on (MENT), Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid und Ammoniak erhalten.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.75 (d, 3H, 7 α -Me), 0.98 (s, 3H, H-19), 4.83 (m, 1H, H-17 α),
20 5.74 (s, 1 H, H-4), 7.57 (s, 2H, NH₂), 7.68-8.38 (m, 4H, H-Ar).

Beispiel 13**3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat (13)**

- 25 Die Substanz wird analog Beispiel 1 Variante 1 ausgehend von 17 β -Hydroxy-7 α -methylestr-4-en-3-on (MENT) und 2-Chlor-5-sulfamoylbenzoesäure erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.74 (d, 3H, 7 α -CH₃), 0.93 (s, 3H, H-19), 4.84 (m, 1H, H-17 α),
5.72 (s, 1H, H-4), 7.60 (s, 2H, NH₂), 7.75-8.18 (m, 4H, H-Ar).

Beispiel 14

- 30 **3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylphenylpropionat (14)**

Die Substanz wird analog Beispiel 1 nach Variante 1 ausgehend von 3-(p-Sulfamoylphenyl)propionsäure und Testosteron erhalten.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.74 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 3 H, CH₃), 2.66 (t, 2 H, CH₂),
2.92 (t, 2H, CH₂), 4.50 (m, 1H, H-17 α), 5.62 (s, 1H, H-4),
35 7.28 (s, 2H, NH₂), 7.37-7.72 (m, 4H, H-Ar).

39

Beispiel 153-Oxo-5 α -androst-1-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (15)

Die Substanz wird analog Beispiel 5 ausgehend von 17 β -Hydroxy-5 α -androst-1-en-3-on, 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid und Ammoniak erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.94 (s, 3H, H-18), 0.99 (s, 3 H, H-19), 4.82 (m, 1H, H-17 α),
5.74 (s, 1H, H-2), 7.21 (s, 1H, H-1), 7.54 (s, 2H, NH $_2$),
7.70-8.38 (m, 4H, H-Ar).

Beispiel 16

- 10 3-Oxo-4-chlor-17 α -methylandrosta-1,4-dien-17 β -yl 3'-sulfamatobenzoat (16) =
sulfamoylbenzoat (16)

Die Substanz wird analog Beispiel 5 ausgehend von 4-Chlor-17 α -methyl-17 β -hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on, 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid und Ammoniak erhalten.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.02 (s, 3H, H-18), 1.31 (s, 3 H, H-19), 1.48 (s, 3 H, CH $_3$ -
17 α), 6.30 (d, 1H, H-2), 7.31 (d, 1H, H-1), 7.53 (s, 2H, NH $_2$),
7.70-8.38 (m, 4H, H-Ar).

Beispiel 17

- 20 3-Oxo-7 α -methyl-11 β -fluor-estr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (18)

Die Substanz wird nach Variante 3 analog Beispiel 5 ausgehend von 17 β -Hydroxy-7 α -methyl-11 β -fluor-estr-4-en-3-on, 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid und Ammoniak erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.77 (d, 3H, 7 α -Me), 1.07 (s, 3H, H-18), 4.85 (m, 1H, H-17 α),
25 5.78 (s, 1H, H-4), 7.55 (s, 2H, NH $_2$), 7.70-8.38 (m, 4H, H-Ar).

Beispiel 183-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat (18)

Die Substanz wird analog Beispiel 1 nach Variante 1 ausgehend von 2-hydroxy-5-sulfamoylbenzoesäure und Testosteron erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.94 (s, 3H, H-18), 1.17 (s, 3H, H-19), 4.81 (m, 1H, H-17 α),
5.64 (s, 1H, H-4), 7.14 (m, 1H, H-Ar), 7.36 (s, 2H, NH $_2$), 7.90-
8.2 (m, 2H, H-Ar), 11.03 (s, 1H, OH).

20

Beispiel 193-Oxo-4-chlorandrosta-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (19)

Die Substanz wird analog Beispiel 5 nach Variante 3 ausgehend von 3-Oxo-4-chlor-17 β -hydroxyandrosta-4-en und 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.95 (s, 3H, H-18), 1.23 (s, 3H, H-19), 4.81 (m, 1H, H-17 α),
7.55 (s, 2H, NH₂), 7.75 (m, 1H, H-Ar), 8.05-8.28 (m, 2H, H-Ar),
8.38 (s, 1H, H-Ar)

Beispiel 203-Oxo-4-chlorandrosta-1,4-dien-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (20)

Die Substanz wird analog Beispiel 5 nach Variante 3 ausgehend von 3-Oxo-4-chlor-17 β -hydroxyandrosta-1,4-dien und 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 4.81 (m, 1H, H-17 α), 7.55 (s, 2H, NH₂), 7.75 (m, 1H, H-Ar),
8.05-8.28 (m, 2H, H-Ar), 8.38 (s, 1H, H-Ar).

Beispiel 213-Oxo-17 β -hydroxyestr-4-en-yl 3'-sulfamoylbenzoat (21)Stufe 1: 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -acetoxyestr-4-en-3-on

5.9 g 4-Hydroxy-17 β -acetoxyestr-4-en-3-on werden in 58 ml DMF mit 12 g Imidazol und 15 ml Thexyldimethylsilylchlorid 2h bei 35°C umgesetzt. Zur Reaktionslösung werden 500 ml Wasser gegeben. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und
eingeengt. Das Produkt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -acetoxyestr-4-en-3-on.

¹H-NMR (CDCl₃): 0.14 (s, 6H, SiMe), 0.65-0.88 (m (überlg.), 15H, Thexyl, H-18),
2.04 (s, 3H, OAc), 4.60 (m, 1H, H-17 α).

Stufe 2: 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -hydroxyestr-4-en-3-on

2 g 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -acetoxyestr-4-en-3-on werden in 50 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 2 g K₂CO₃ und 2 ml Wasser wird bei 30 °C 2 h gerührt. Zur Reaktionslösung werden 100 ml Wasser gegeben und das MeOH weitestgehend abdestilliert. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird an
Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -hydroxyestr-4-en-3-on.

Stufe 3: 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -[perhydropyran-2-yl]oxy]estr-4-en-3-on

A1

1 g 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -hydroxyestr-4-en-3-on wird in 16 ml CH₂Cl₂ mit 1.8 ml Dihydropyran und 80 mg Pyridiniumtosylat 2h umgesetzt. Zur Reaktionslösung werden 10 ml ges. Na₂CO₃-Lösung gegeben. Anschließend wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -[perhydropyran-2-yl]oxy]estr-4-en-3-on.

Stufe 4: 4-Hydroxy-17 β -[perhydropyran-2-yl]oxy]estr-4-en-3-on

1 g 4-Thexyldimethylsilyloxy-17 β -[perhydropyran-2-yl]oxy]estr-4-en-3-on wird in 20 ml THF mit 300 mg TBAF 1h bei RT umgesetzt. Zur Reaktionslösung werden 10 ml Wasser gegeben. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 4-Hydroxy-17 β -[perhydropyran-2-yl]oxy]ester-4-en-3-on.

Stufe 5: 3-Oxo-17 β -[perhydropyran-2-yl]oxy]estr-4-en-4-yl 3'-sulfamoylbenzoat (22)

Die Substanz wird analog Beispiel 5 nach Variante 3 ausgehend von 4-Hydroxy-17 β -[perhydropyran-2-yl]oxy]estr-4-en-3-on und 3-Chlorsulfonylbenzoesäurechlorid erhalten.

Stufe 6: 3-Oxo-17 β -hydroxyestr-4-en-4-yl 3'-sulfamoylbenzoat (21)

500 mg 3-Oxo-17 β -[perhydropyran-2-yl]oxy]estr-4-en-4-yl 3'-sulfamoylbenzoat werden in 25 ml Aceton gelöst und mit 3 ml 10%iger HCl 1h bei RT umgesetzt. Zur Reaktionslösung werden 10 ml ges. Na₂CO₃-Lösung gegeben. Anschließend wird Aceton abdestilliert und mit Essigester extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält

3-Oxo-17 β -hydroxyestr-4-en-4-yl 3'-sulfamoylbenzoate (21).

¹H-NMR (DMSO-D₆): 0.71 (s, 3H, H-18), 3.48 (m, 1H, H-17 α), 4.50 (d, 1H, 4-OH), 7.57 (s, 2H, NH₂) 7.75-8.44 (m, 4H, H-Ar).

Beispiel 22**3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-4'-sulfamoylbenzoat (23)**

1.0 g Testosteron wird in 20 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 1.5 g 2-Chlor-4-sulfamoylbenzoesäure, 250 mg p-Toluolsulfonsäure und 1.5 g DCC wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 ml Wasser und 30 ml CHCl₃ zugegeben. Mit 10%iger HCl wird leicht angesäuert (pH = 5). Der Niederschlag wird abfiltriert und mit CHCl₃ nachgewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt mit

10%iger NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17β-yl 2'-chlor-4'-sulfamoylbenzoat.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.89 (s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3H, H-19), 4.80 (t, 1H, H-17),
5.64 (s, 1H, HC=), 7.64 (s, 2H, NH₂)

Beispiel 23

3-Oxoandrost-4-en-17β-yl 3'-carboxy-5'-sulfamoylbenzoat (24)

10 1.0 g Testosteron wird in 3.5 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 1.1 g 5-Sulfamoylisophthalsäure und 880 mg EDC wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Wasser zugegeben. Mit 10%iger HCl wird angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. An Kieselgel wird chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17β-yl 3'-carboxy-4'-sulfamoylbenzoat.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.96 (s, 3H, H-18), 1.17 (s, 3H, H-19), 4.84 (t, 1H, H-17),
5.64 (s, 1H, HC=), 7.62 (s, 2H, NH₂), 7.72, 8.45 (2H, NH₂)

Beispiel 24

3-Oxoandrost-4-en-17β-yl 3'-carbamido-5'-sulfamoylbenzoat (25)

1.0 g Testosteron wird in 3.5 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 1.1 g 5-Sulfamoylisophthalsäuremonoamid und 880 mg EDC wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Wasser zugegeben. Mit 10%iger HCl wird angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. An Kieselgel wird chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17β-yl 3'-carbamido-4'-sulfamoylbenzoat.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.95 (s, 3H, H-18), 1.17 (s, 3H, H-19), 4.83 (t, 1H, H-17),
5.64 (s, 1H, HC=), 7.55 (s, 2H, NH₂), 8.35-8.64 (3s, 3H, CH)

Literatur

~~28~~
43

- (1) Moordian AD, Morley JE and Korenman SG (1987) Biological actions of androgens. *Endocr. Rev.* 8, 1-27.
- 5 (2) Rommerts FFG (1990) Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and nongenomic actions. In: Nieschlag E and Behre HM (eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, Chapter 1, 1-31; Wilson JD, Griffin JE, Russell DW (1993) Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *Endocr. Rev.* 14, 577-93.
- 10 (3) Jost A (1946) Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin: III. Role des gonades foetales dans la differenciation sexuelle somatique. *Arch Anat micr Morph exp*; 36, 271-315; Neumann F, Berswordt-Wallrabe R, Elger W, Steinbeck H, Hahn JD, et al. (1970) Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens. *Recent Prog. Horm. Res.* 26, 337-410; Neumann F, Elger W, Kramer M. (1966) Development of a vagina in male rats by inhibiting androgen receptors with an anti-androgen during the critical phase of organogenesis. *Endocrinology* 78(3), 628-32.
- 15 (4) Liu PY and Handelsman DJ (1990) Androgen therapy in non-gonadal disease. In: Nieschlag E and Behre HM (eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, Chapter 17, 473-512.
- 20 (5) Quigley CA (1990) The androgen receptor: Physiology and pathophysiology. In: Nieschlag E and Behre HM (eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, Chapter 2, 33-106.
- (6) Cardim HJP, Lopes CMC, Giannella-Neto D, da Fonseca AM and Pinotti JA (2001), The insulin-like growth factor-I system and hormone replacement therapy. *Fertility and Sterility* 75(2), 282-7; Liu PY and Handelsman DJ (1990) Androgen therapy in non-gonadal disease. In: Nieschlag E and Behre HM (eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, Chapter 17, 473-512.
- 25 (7) Rommerts FFG (1990) Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and nongenomic actions. In: Nieschlag E and Behre HM (eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, Chapter 1, 1-31.
- (8) Moordian AD, Morley JE and Korenman SG (1987) Biological actions of androgens. *Endocr. Rev.* 8, 1-27.
- 35

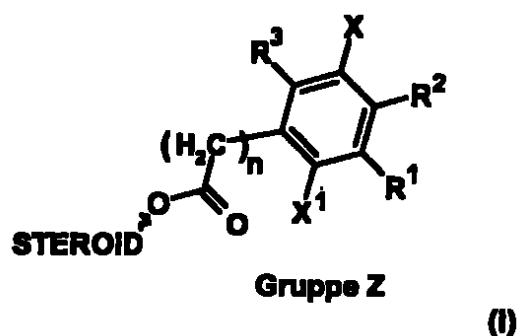
AA

- (9) Artt W, Callies F and Allolio B (2000), DHEA replacement in women with adrenal insufficiency – pharmacokinetics, bioconversion and clinical effects on well-being, sexuality and cognition. *Endocr. Res.* 26(4), 505-11.
- 5 (10) Liu PY and Handelsman DJ (1990) *Androgen therapy in non-gonadal disease*. In: Nieschlag E and Behre HM (eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, Chapter 17, 473-512.
- (11) Nieschlag E and Behre HM (1990) *Pharmacology and clinical uses of testosterone*. In: Nieschlag E and Behre HM (eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, Chapter 10, 293-328.
- 10 (12) C. Ladolfi, M. Marchetti, G. Clocchi, and C. Milanese, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 38, 169-172 (1997).

Patentansprüche

1. Steroid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I)

5



worin n eine Zahl 0 – 4,

R¹ ein Rest -SO₂NH₂ oder -NHSO₂NH₂,

10

wobei R², R³ und X, X¹ für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C_pF_{2p+1}-Gruppe mit p=1-3, eine Gruppe OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ oder OC(O)NH-R²¹ steht,

15

wobei R²⁰, R²¹ und R²² eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C₃₋₈-Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine C₁₋₄-Alkylenarylgruppe, eine C₁₋₄-Alkylen-C₃₋₈-Cycloalkylgruppe oder C₃₋₈-Cycloalkylen-C₁₋₄-Alkylgruppe sind sowie R²⁰ außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, oder

R² ein Rest -SO₂NH₂ oder -NHSO₂NH₂,

20

wobei R², R³ und X, X¹ für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C_pF_{2p+1}-Gruppe mit p=1-3, eine Gruppe OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ oder OC(O)NH-R²¹ steht,

25

wobei R²⁰, R²¹ und R²² eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C₃₋₈-Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine C₁₋₄-Alkylenarylgruppe, eine C₁₋₄-Alkylen-C₃₋₈-Cycloalkylgruppe oder C₃₋₈-Cycloalkylen-C₁₋₄-Alkylgruppe sind sowie R²⁰ außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, oder

R³ ein Rest -SO₂NH₂ oder -NHSO₂NH₂,

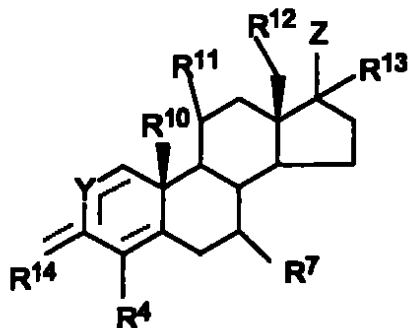
30

wobei R², R³ und X, X¹ für ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrilgruppe, eine Nitrogruppe, eine C₁₋₅-Alkylgruppe, eine C_pF_{2p+1}-Gruppe mit p=1-3, eine Gruppe OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ oder OC(O)NH-R²¹ steht,

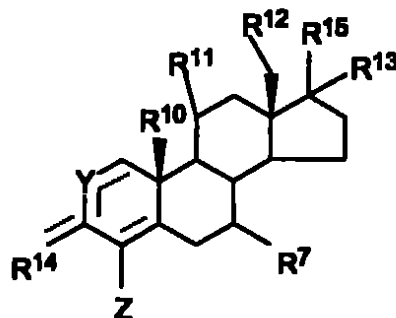
wobei R^{20} , R^{21} und R^{22} eine C_{1-8} -Alkylgruppe, eine C_{3-8} -Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylenarylgruppe, eine C_{1-4} -Alkylen- C_{3-8} -Cycloalkylgruppe oder C_{3-8} -Cycloalkylen- C_{1-4} -Alkylgruppe sind sowie R^{20} außerdem ein Wasserstoff bedeuten kann, und

5

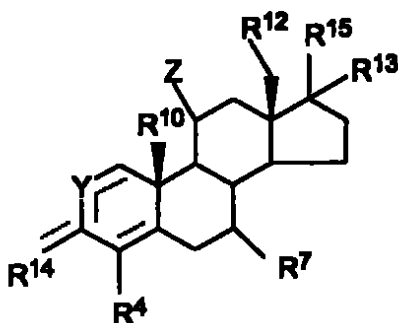
STEROID für ein steroidales Ringsystem gemäß der allgemeinen Formeln (AII - CII) steht:



AII



BII



CII

wobei

10

- Y ein Sauerstoff- oder ein Kohlenstoffatom,
 R^4 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-,
 Tri(C_{1-8} -alkyl)silyloxy-, C_{1-8} -Alkoxy- oder eine C_{2-8} -Heterocycloalkyloxy-Gruppe,
 R^7 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 15 R^{11} ein Halogenatom, ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxy-
 gruppe, eine Gruppe $OC(O)-R^{20}$, eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 R^{12} ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe,
 R^{13} ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Ethinyl-, Trifluormethyl-, Pentafluor-
 ethylgruppe

47

R¹⁴ ein Wasserstoffatom, eine OH-Gruppe oder ein über eine Doppelbindung gebundenes Sauerstoffatom,

R¹⁵ eine Hydroxy-, Tri(C₁₋₆-alkyl)silyloxy-, C₁₋₆-Alkoxygruppe, eine Gruppe OC(O)-R²⁰ oder eine C₂₋₆-Heterocycloalkyloxy-Gruppe

darstellen,

wobei sich eine zusätzliche Doppelbindung in 4,5-Position befinden kann, und wenn Y für ein Kohlenstoffatom steht, können sich zusätzliche Doppelbindungen in 1,2-Position oder wenn der Rest R¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine OH-Gruppe ist, in der 2,3-Position befinden,

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass n 0, 1 oder 2 ist.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ einen Rest -SO₂NH₂ oder -NHSO₂NH₂ darstellt.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ eine Gruppe -SO₂NH₂ darstellt.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass entweder R¹, R² oder R³ eine Gruppe -SO₂NH₂ darstellt.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R¹, R², R³, sofern diese nicht -SO₂NH₂ oder -NHSO₂NH₂ darstellen, sowie X und X¹ unabhängig voneinander für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chloratom, eine Hydroxy- oder eine Methoxygruppe stehen.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass STERIOD für ein steroidales Ringsystem der allgemeinen Teilformeln AII und BII steht.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass unabhängig voneinander

Y ein Kohlenstoffatom und/oder

R⁴ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Hydroxygruppe und/oder

R⁷ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und/oder

R¹⁰ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und/oder

R¹¹ ein Wasserstoffatom, ein Fluoratom oder eine Methylgruppe und/oder

48

R¹² ein Wasserstoffatom und/oder

R¹³ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R¹⁴ ein Sauerstoffatom und/oder

R¹⁶ eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe OC(O)-R²⁰ darstellen.

5

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, nämlich

- 1) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (12),
- 2) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (11),
- 3) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat (13),
- 10 4) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 5) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 6) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 7) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (7),
- 8) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (8),
- 15 9) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 10) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 11) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 12) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 13) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
- 20 14) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
- 15) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 16) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 17) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 18) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 25 19) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (5),
- 20) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (1),
- 21) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 22) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat,
- 23) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 30 24) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,
- 25) 3-Oxoandrostan-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (9),
- 26) 3-Oxoandrostan-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat (10),
- 27) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2',4'-dichlor-5'-sulfamoylbenzoat (2),
- 28) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-5'-sulfamoylbenzoat (3),
- 35 29) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-methoxy-5'-sulfamoylbenzoat (4),
- 30) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2',3'-dimethoxy-5'-sulfamoylbenzoat,

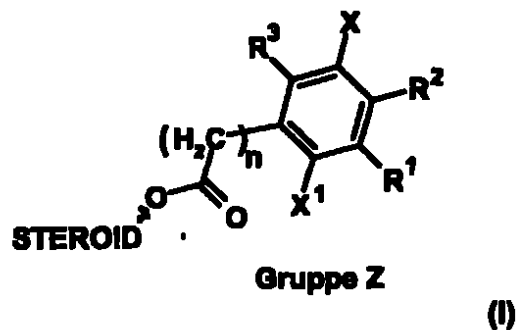
- 31) 3-Oxo-4-chlor-17 α -methylandrosta-1,4-dien-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (16),
32) 3-Oxo-4-chlor-17 α -methylandrosta-1,4-dien-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
33) Androst-2-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
34) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-sulfamoylbenzoat (6),
5 35) Androst-2-en-17 β -yl 4'-sulfamoylbenzoat,
36) 3-Oxo-7 α -methyl-11 β -fluorestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (17),
37) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 4'-sulfamoylphenylpropionat (14),
38) 3-Oxo-5 α -androst-1-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (15),
39) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat (18),
10 40) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat,
41) 3-Oxo-7 α -methyl-11 β -fluorestr-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat,
42) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat,
43) 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 2'-hydroxy-5'-sulfamoylbenzoat,
44) 3-Oxo-4-chlorandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (19),
15 45) 3-Oxo-4-chlorandrosta-1,4-dien-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat (20),
46) 3-Oxo-4-hydroxyestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
47) 3-Oxo-4-hydroxyandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylbenzoat,
48) 3-Oxo-17 β -[(perhydropyran-2-yl)oxy]estr-4-en-4-yl 3'-sulfamoylbenzoat (22),
49) 3-Oxo-17 β -hydroxyestr-4-en-4-yl 3'-sulfamoylbenzoat (21).
20 50) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-chlor-4'-sulfamoylbenzoat (23)
53) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-carboxy-5'-sulfamoylbenzoat (24)
54) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-carbamido-5'-sulfamoylbenzoat (25)
10. Pharmazeutische Zusammensetzungen mindestens eine Verbindung nach einem der
25 Ansprüche 1 bis 9 enthaltend.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,
dass zumindest eine weitere steroidal wirksame Verbindung enthalten ist.
- 30 12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
dass die weitere steroidal wirksame Verbindung ein Glukokortikoid, ein Gestagen oder
ein GnRH-Analogon ist.
- 35 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung
von Arzneimitteln für die Hormon-Replacement-Therapie/ Substitutionstherapie bei
Mann und Frau.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis für die Fertilitätskontrolle bei Mann und Frau.

5 15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung hormonell bedingter Erkrankungen bei Mann und Frau.

10 16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der Carboanhydraseaktivität positiv beeinflussen lassen.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 9

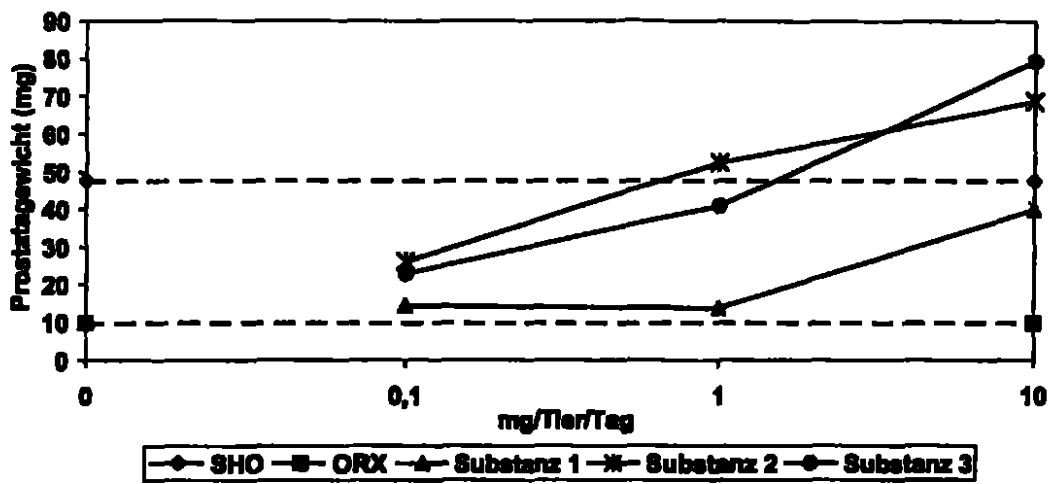


15

durch Umsetzung von Androgenen mit Sulfamoylphenylcarbonsäure bzw. deren Derivate oder durch Umsetzung entsprechender Verbindungen mit Sulfamid, Sulfamoylchlorid oder Aminosulfonylsocyanat.

51

Versuch I
Wachstum der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Prostata) / Hershberger Test



Substanz 1: MENT
Substanz 2: Verbindung (12)
Substanz 3: Verbindung (18)

Fig. 1

52

Versuch I
Bestimmung des rLH-Gehalts im Serum

Substanz 1: MENT

Substanz 2: Verbindung (12)

Substanz 3: Verbindung (18)

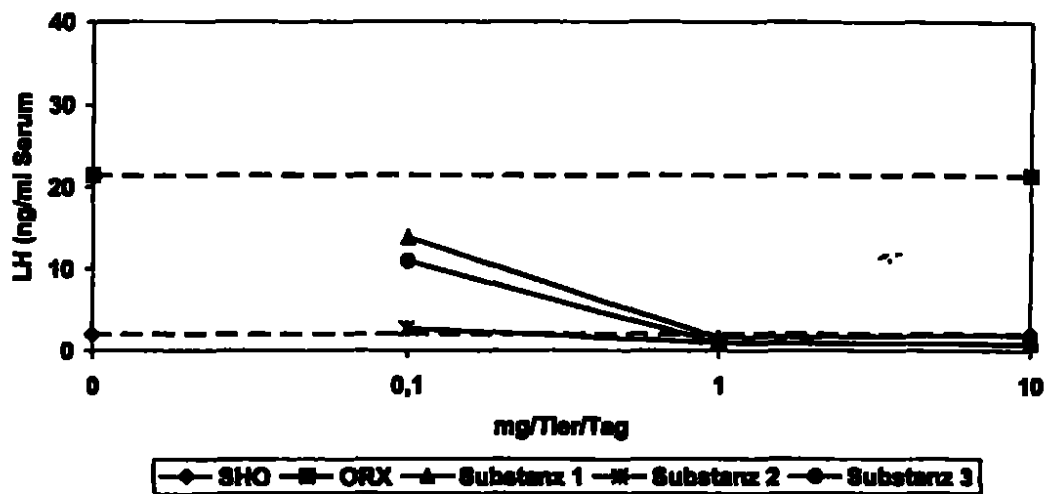


Fig. 2

53

Versuch I
Bestimmung des HDL-Cholesterol-Gehalts im Plasma

Substanz 1: MENT
Substanz 2: Verbindung (12)
Substanz 3: Verbindung (18)

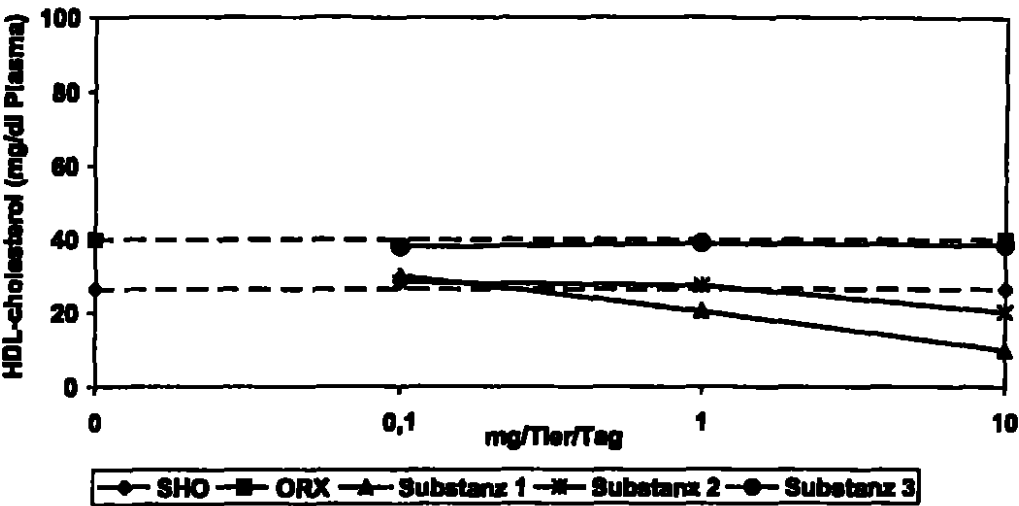


Fig. 3

59

Versuch II

Wachstum der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Prostata) / Hershberger Test

Substanz 1: MENT

Substanz 2: Verbindung (12)

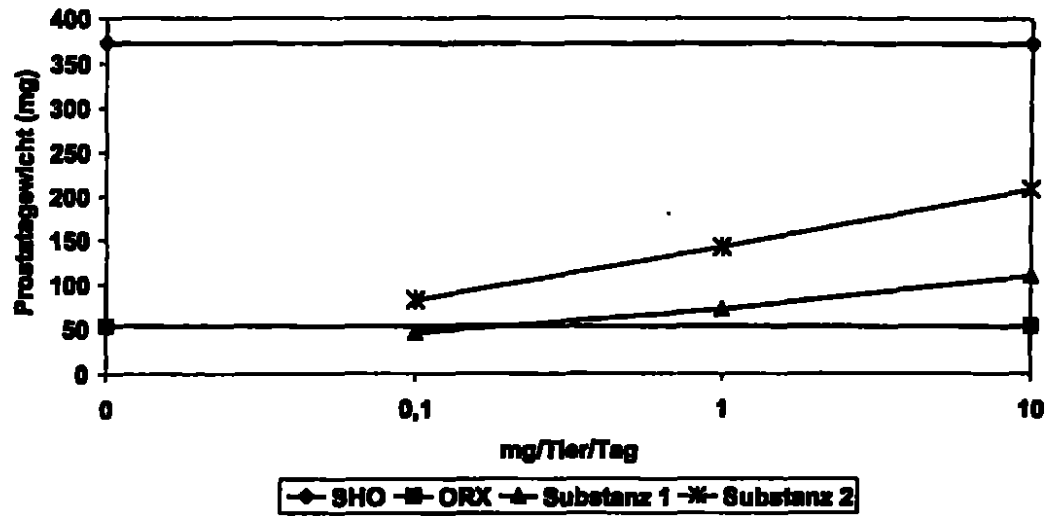


Fig. 4

55

Versuch II
Bestimmung des rLH-Gehalts im Serum

Substanz 1: MENT
Substanz 2: Verbindung (12)

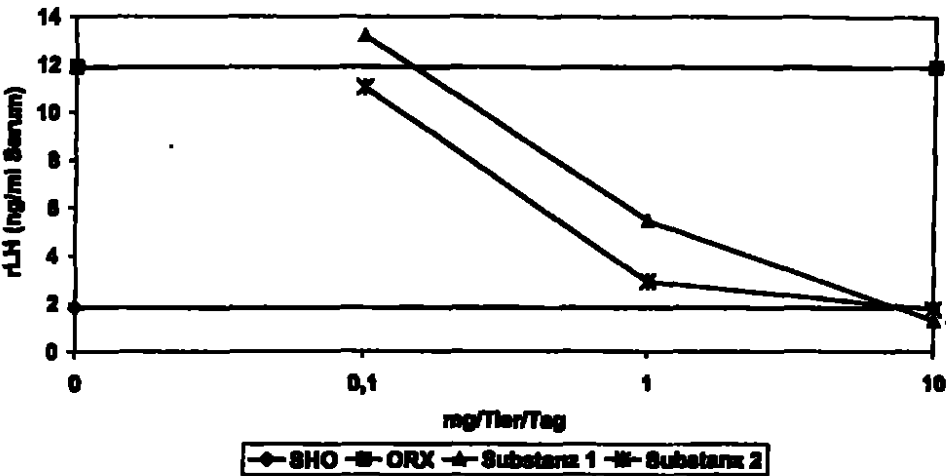


Fig. 5

56

Versuch II
Bestimmung des HDL-Cholesterol-Gehalts im Plasma

Substanz 1: MENT

Substanz 2: Verbindung (12)

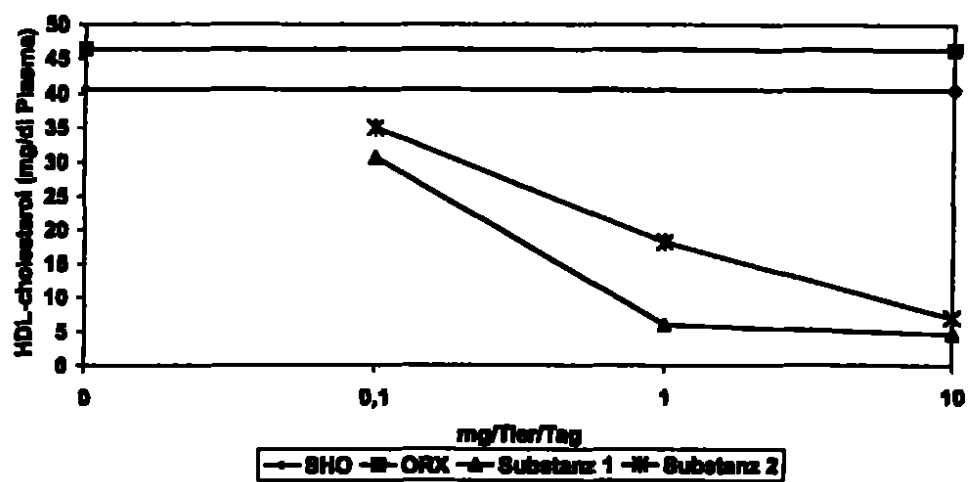


Fig. 6

37

Versuch II
Bestimmung des MENT-Gehalts im Serum

Substanz 1: MENT

Substanz 2: Verbindung (12)

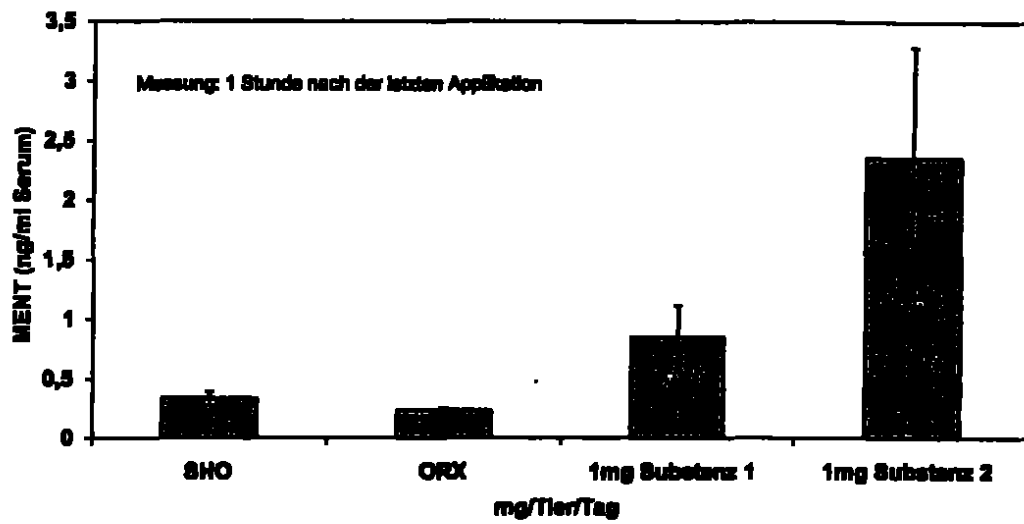


Fig. 7

Versuch III

Wachstum der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Prostata) / Hershberger Test

100

Substanz 1: MENT
Substanz 2: Verbindung (12)
Substanz 4: Verbindung (5)

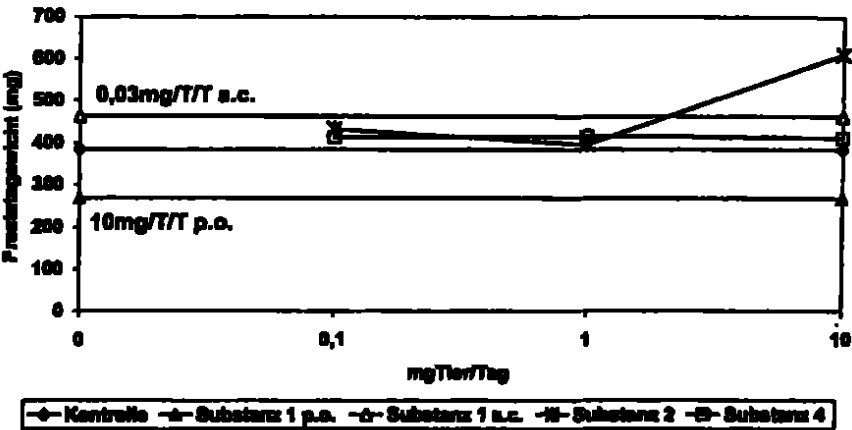


Fig. 8

Versuch III

Bestimmung des rLH-Gehalts im Serum

59

Substanz 1: MENT
Substanz 2: Verbindung (12)
Substanz 4: Verbindung (5)

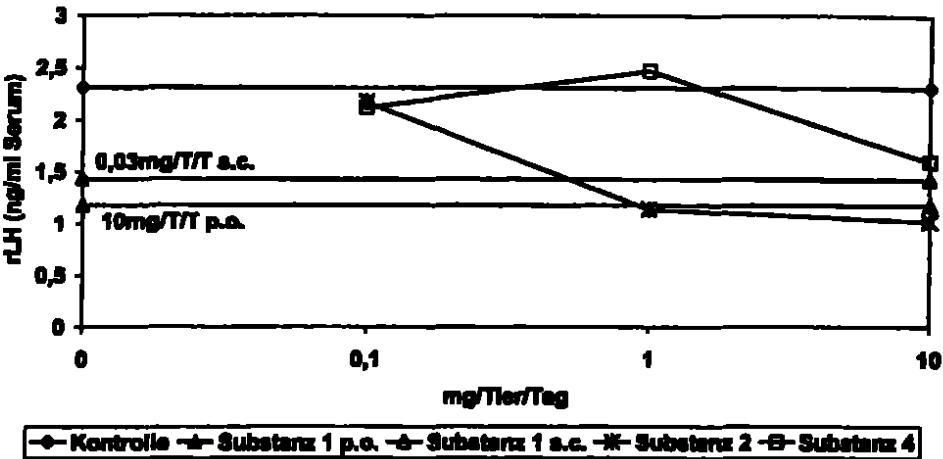


Fig. 9

60

Versuch III**Bestimmung des Testosteron-Gehalts im Serum**

Substanz 2: Verbindung (12)

Substanz 4: Verbindung (5)

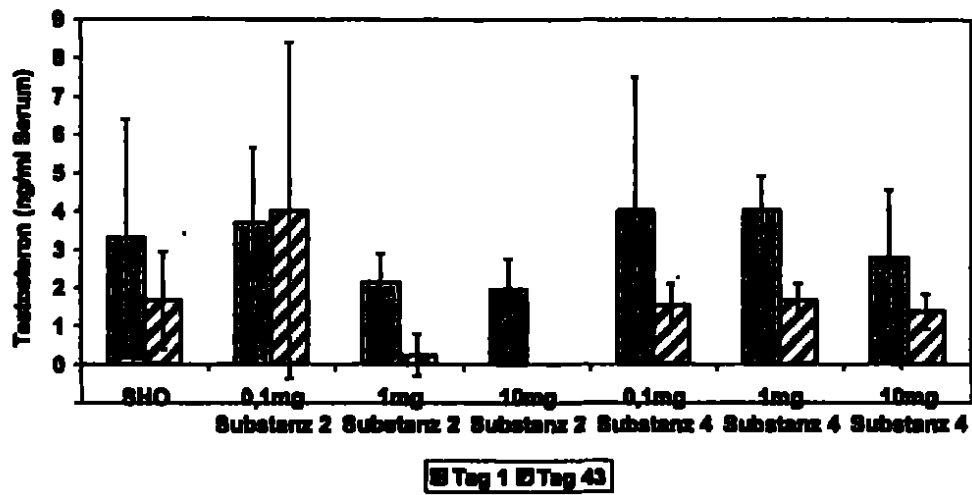


Fig. 10

61

Versuch III
Bestimmung des HDL-Cholesterol-Gehalts im Serum

Substanz 2: Verbindung (12)

Substanz 4: Verbindung (5)

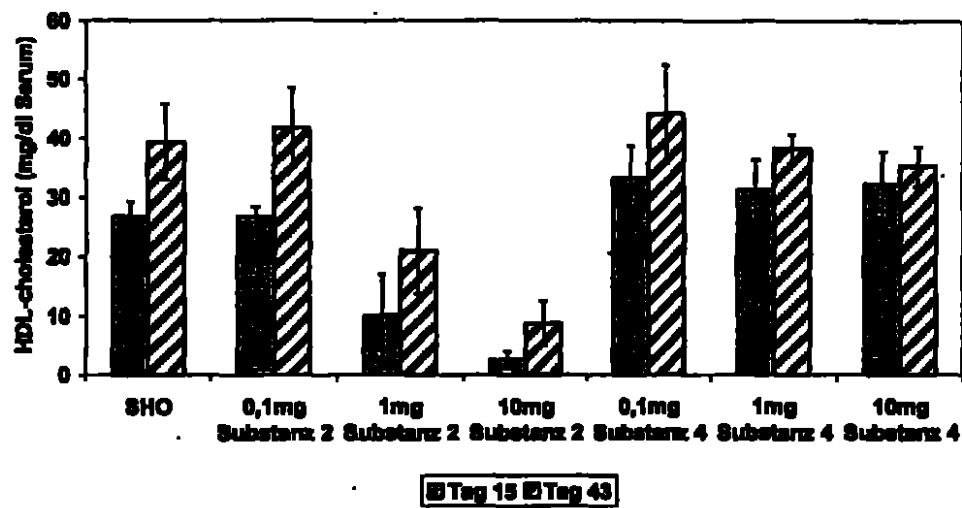


Fig. 11

- (12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 - (43) Fecha de publicación internacional : 01 de diciembre de 2005**
(10.12.2005)
 - (10) Número de publicación Internacional: WO 2005/113575 A1**
-

- (51) Clasificación Internacional de patentes: C07J 41/00, A61K 31/565,**
A61P 5/26
- (21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2005/005256**
- (22) Fecha de presentación Internacional: 10 de mayo de 2005 (10.05.2005)**
- (25) Idioma de la presentación: alemán**
- (26) Idioma de la publicación: alemán**
- (30) Antecedentes de prioridad:**
10 2004 025 986.0 del 21 de mayo de 2004 (08.04.2004) DE
- (71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178,
13353 Berlin (DE).
- (72) Inventores; y**
- (75) Inventor/Solicitante (solamente para US): Dr. WYRWA, Ralf [DE/DE];**
Burgstrasse 47, 07751 Oelknitz (DE). Dr. DROESCHER, Peter [DE/DE];
Lessingstrasse 7, 99425 Weimar (DE). Dr. RING, Sven [DE/DE];
Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). Dr. ELGER, Walter [DE/DE];
Schorfemerallee 12b, 14195 Berlin (DE). SCHNEIDER, Birgit [DE/DE];
Damaschkeweg 19, 07745 Jena (DE). Dr. HILLISCH, Alexander [AT/DE];
Zum Teller Hof 44, 42553 Velbert (DE). REDDERSEN, Gudrun [DE/DE];
Friedrich-Engels-Strasse 10, 07749 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,
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, NG, 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, pa-**
ra cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroa-
siatica (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:

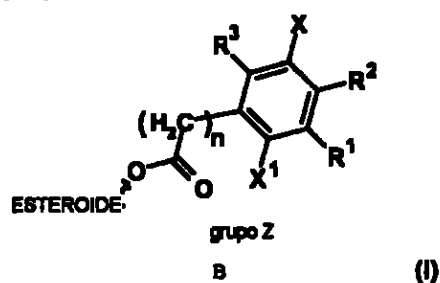
- con el informe de búsqueda internacional

- antes del vencimiento de la fecha límite otorgado para realizar enmiendas en las reivindicaciones y será repúblicado en la eventualidad de enmiendas

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an 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: Profármacos de esteroides con acción androgénica

(57) Resumen

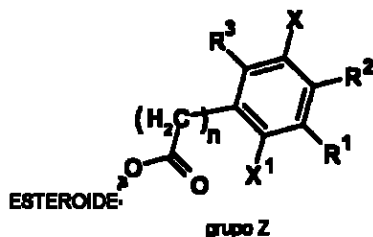


B.....Grupo

La presente invención se refiere a profármacos de esteroides con acción androgénica de la fórmula general (I), en los cuales el grupo Z está unido con el esteroide, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como a su uso para la preparación de medicamentos con acción androgénica.

PROFÁRMACOS DE ESTEROIDES CON ACCIÓN ANDROGÉNICA

La invención se refiere a profármacos de esteroides de
5 la fórmula general (I),



(II)

a procedimientos para su preparación, a composiciones farma-
céuticas que contienen estos compuestos, así como a su uso
para preparar medicamentos con acción androgénica.

10 Los andrógenos desempeñan un papel importante en el or-
ganismo en ambos sexos. Desarrollan su efecto a través de un
receptor nuclear, el receptor de andrógenos. Éste desempeña
un papel en muchos órganos y tejidos. Los andrógenos son
esenciales para la función reproductiva masculina, pero ello
15 constituye sólo un pequeño segmento de su rol en el organis-
mo. Éste comprende muchas funciones metabólicas, la expre-
sión y la conservación del sistema esquelético y la muscula-
tura, funciones hepáticas, del SNC y de la piel, etc.⁽¹⁾.

Los andrógenos modulan una serie de funciones de otras
20 hormonas, en especial las de los estrógenos. Ejemplos de
ellas son acciones estrogénicas en el útero y la vagina que

son antagonizadas por andrógenos o moduladas según el órgano específico. También las interacciones de estrógenos / andrógenos tienen gran importancia para la hipófisis y el hígado.

Las propiedades hormonales de los andrógenos (testosterona) pueden ser potenciadas, debilitadas o modificadas cualitativamente en algunos tejidos por transformaciones enzimáticas⁽²⁾.

Mediante la aromatización de la testosterona se puede producir estradiol en los órganos-objetivo. Este último superpondría mucho el efecto de la testosterona en el SNC. En la próstata, la piel y en los anexos de la piel (unas, pelo) tiene lugar una transformación de la testosterona en dihidrotetosterona (5 α -DHT). Este andrógeno es esencialmente más potente que la testosterona propiamente dicha. La inhibición de la testosterona para dar 5 α -DHT debilita mucho el efecto de su andrógeno. Una reducción de 5 β no produce a metabolitos androgénicos.

Los andrógenos (testosterona) son formados por el testículo fetal. Esta secreción juega un papel importante en la conformación de las vías sexuales masculinas y las características sexuales exteriores del hombre. También el sistema nervioso central experimenta en la fase del desarrollo intrauterino una caracterización masculino. Incluso en este proceso, la diferenciación sexual prenatal desempeñaría un papel importante por la secreción androgénica de los testí-

culos fetales. Después se produce una diferenciación femenina de todas las estructuras y funciones creadas en principio de modo bisexual cuando no hay andrógenos o los andrógenos no llegan a actuar por falta o defecto genético del receptor de andrógenos⁽³⁾.

Después del nacimiento, en los varones, los niveles en sangre de la testosterona se reducen a valores muy bajos, para luego aumentar nuevamente a valores altos durante la madurez sexual. En esta fase, actúan en el testículo sobre el epitelio germinal en sinergismo con las hormonas gonadotrópicas. Los órganos sexuales que se hallan bajo la influencia de la testosterona en la fase fetal también dependen de los andrógenos en cuanto a su función, en la vida futura. Pero esto también es válido para un amplio espectro de otros órganos, tejidos y funciones que son controlados en ambos sexos por los andrógenos o que al menos son sensibles a los andrógenos⁽⁴⁾.

Evidentemente, esto es válido para la piel, la vello­sidad y diversos anexos de la piel, tales como las glándulas sebáceas y sudoríparas. Los individuos, cuyo receptor de andrógenos no es funcional debido a un defecto genético, presentan típicas alteraciones de la diferenciación sexual (síndrome de la así llamada "feminización testicular") y desarrollan, en función de la magnitud del defecto, poca o ninguna vello­sidad axilar y pública⁽⁵⁾. Otro ejemplo del pa-

pel de los andrógenos fuera de las funciones reproductivas inmediatas son sus efectos anabólicos y otros efectos sobre el metabolismo que afectan al organismo. La musculatura más marcada en el sexo masculino y la diferente ubicación y distribución de tejido graso en el sexo masculino o femenino son expresión y ejemplo de las respectivas acciones androgénicas. Los andrógenos estimulan la secreción de IGF-1, el factor somatotrópico más importante del el hígado. También se ve influida positivamente la formación de nuevos glóbulos rojos con mediación de la hormona eritropoyetina. Los andrógenos reprimen el crecimiento de las glándulas mamarias en el hombre.

Cuando comienza la pubertad, también en el sexo femenino se secretan andrógenos en cantidades fisiológicamente relevantes. Las cápsulas suprarrenales secretan dos esteroides con androstendiona y deshidroepiandrosterona que se pueden transformar en órganos con la correspondiente provisión enzimática para dar testosterona y 5 α -dihidrotestosterona⁽⁷⁾. Esta transformación desempeñaría un papel importante en la piel. Los ovarios secretan andrógenos, preponderantemente testosterona. Su secreción aumenta claramente hacia la mitad del ciclo, para volver a caer en la fase luteal. No pueden caber dudas de que en ambos sexos, la libido es influida positivamente por los andrógenos⁽⁸⁾. Los andrógenos adrenales desempeñan notoriamente un papel importante para el estado

de ánimo. En el caso de las mujeres que son tratadas con glucocorticoides, se reprime toda la producción hormonal adrenal. Esto conlleva también estados de ánimo depresivos que pueden ser claramente mejorados por medio de un tratamiento sustitutivo con deshidroepiandrosterona⁽⁹⁾.

En la edad avanzada, los niveles de testosterona en los hombres disminuye en promedio de forma significativa. En este caso se produce una gran variación individual incluso a edad muy avanzada, de valores normales a fuertemente hipogonadales. Aún más marcada es la pérdida de los andrógenos en mujeres en edad avanzada. Con la falta de folículos que maduran, se agota una fuente importante de andrógenos. Más tarde también se agota la secreción de andrógenos del estroma ovárico. Con la adrenopausia, unos años después de la menopausia también la secreción androgénica adrenal cae a valores muy bajos.

En ambos sexos pueden aparecer en la edad avanzada, pero en determinadas circunstancias incluso antes, niveles de andrógenos demasiado bajos y sus consecuencias para el estado de ánimo, la libido y las funciones metabólicas. En este caso son afectadas en especial las funciones somatotrópicas, lo que se manifiestan por la pérdida de masa muscular y ósea y anemia⁽¹⁰⁾. Entre las consecuencias de niveles de andrógenos demasiado bajos se cuentan también los estados anímicos depresivos, las alteraciones de la libido y la debilidad mo-

triz.

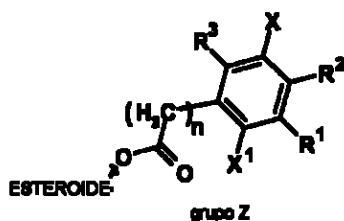
La testosterona es bien tolerada por el hígado humano en caso de una terapia oral de los cuadros clínicos previamente mencionados, pero se debe aplicar en dosis extremadamente altas para lograr niveles en sangre terapéuticamente relevantes. La metiltestosterona y otros derivados, tienen una mejor eficacia oral, pero tienen el problema de una mala tolerancia hepática⁽¹¹⁾.

Del documento DE 100 27 887.6 A1 se conocen compuestos de efecto esteroide, que están unidos a los eritrocitos a través del grupo $-SO_2NR^1R^2$ y que se acumulan allí. La relación de concentración de los compuestos entre eritrocitos y plasma es de 10-1000, preferentemente 30-1000, de modo que se puede hablar de una formación de depósito en los eritrocitos. Con la fuerte unión de los compuestos con los eritrocitos, se evita la metabolización durante el pasaje por el hígado. Desventajosamente, a pesar de una reducida metabolización con las dosis indicadas, no se dan niveles de principio activo terapéuticamente relevantes.

Es objeto de la invención poner a disposición nuevos compuestos esteroides con acción androgénica, que tengan disponibilidad oral y que garanticen, incluso con una dosis baja, un nivel de principio activo terapéuticamente relevante, en comparación con el estado de la técnica.

Este objeto se cumple mediante profármacos de esteroi-

des de la fórmula general (I), en los que un grupo Z está
unido al esteroide por liberar,



en donde n es un número 0 - 4,

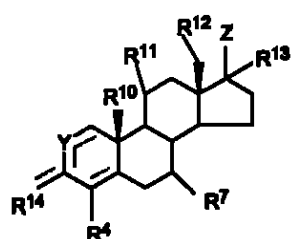
- 5 R^1 es un radical $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$,
 en donde R^2 , R^3 y X, X^1 son un átomo de hidrógeno, un
 átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un
 grupo alquilo C_{1-5} , un grupo C_pF_{2p+1} con $p = 1-3$, un gru-
 po $OC(O)-R^{20}$, $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ u $OC(O)NHR^{21}$,
 10 en donde R^{20} , R^{21} y R^{22} son un grupo alquilo C_{1-5} , un gru-
 po cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo, un grupo alquile-
 narilo C_{1-4} , un grupo alquilen C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-8} o
 cicloalquilen C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , así como R^{20} puede ser,
 además, un hidrógeno, o
 15 R^2 es un radical $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$, en donde
 R^2 , R^3 y X, X^1 son un átomo de hidrógeno, un átomo de
 halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo
 alquilo C_{1-5} , un grupo C_pF_{2p+1} con $p = 1-3$, un grupo
 $OC(O)-R^{20}$, $COOR^{20}$, OR^{20} , $C(O)NHR^{20}$ u $OC(O)NHR^{21}$,
 20 en donde R^{20} , R^{21} y R^{22} son un grupo alquilo C_{1-5} , un gru-
 po cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo, un grupo alquile-

narilo C₁₋₄, un grupo alquilen C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilen C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, así como R²⁰ puede ser, además, un hidrógeno, o

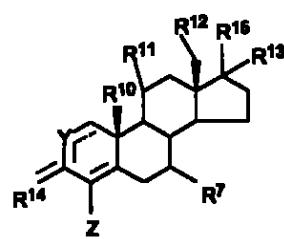
R³ es un radical -SO₂NH₂ o -NHSO₂NH₂,

5 en donde R², R³ y X, X¹ son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo C_pF_{2p+1} con p = 1-3, un grupo OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ u OC(O)NHR²¹, en donde R²⁰, R²¹ y R²² son un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo
10 cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo, un grupo alquilenarilo C₁₋₄, un grupo alquilen C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilen C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, así como R²⁰ también puede ser un hidrógeno, y

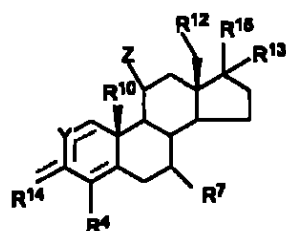
ESTEROIDE es un sistema cíclico esteroide de acuerdo con las
15 fórmulas generales (AII - CII):



AII



BII



CII

en donde

Y es un átomo de oxígeno o de carbono,

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, trifluorometilo, hidroxilo, tri(alquilo C₁₋₆)sililoxi, alcoxi C₁₋₅ o heterocicloalquiloxi C₂₋₅,

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

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo,

R¹¹ es un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo OC(O)-R²⁰, un grupo metilo o etilo,

R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹³ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo,

R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo OH o un átomo de oxígeno unido a través de un enlace doble,

R¹⁵ es un grupo hidroxil, tri(alquilo C₁₋₆)sililoxi, alcoxi C₁₋₅, un grupo OC(O)-R²⁰ o un grupo heterocicloalquiloxi

5 C₂₋₅,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cuando Y es un átomo de carbono, se pueden hallar enlaces dobles adicionales en las posiciones 1,2, o cuando el radical R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo OH, en las
10 posiciones 2,3. Un enlace doble adicional también se puede hallar en las posiciones 4,5.

Por "grupo alquilo C₁₋₅" se entiende, en el sentido de la presente invención, un radical alquilo ramificado o lineal con 1 a 5 átomos de carbono que, p.ej., puede estar
15 sustituido con átomos de halógeno, grupos hidroxil, grupos nitrilo. Como ejemplos se mencionan los grupos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, ter.-butilo o n-pentilo.

Por grupo alcoxi C₁₋₅ se entiende un radical alcoxi ramificado o lineal con 1 átomo de carbono. Como ejemplos se
20 mencionan los grupos metoxil, etoxil, n-propoxil, i-propoxil, n-butoxil, i-butoxil, ter.-butoxil o n-pentoxil.

Por grupo tri(alquilo C₁₋₆)sililoxil se entiende, por ejemplo, un grupo trimetilsililoxil, triisopropilsililoxil,
25 tetradimetilsililoxil o ter-butildimetilsililoxil.

El "grupo cicloalquilo C_{3-8} " mencionado con anterioridad significa, según la invención, un grupo mono- o bicíclico que puede estar sustituido, p.ej., con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos nitrilo, tales como, p.ej., un grupo
5 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o hidroxiciclohexilo.

Por "grupo arilo" se entiende en la presente solicitud un radical arilo sustituido o no sustituido con 6 a 15 átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo, un grupo fenilo
10 sustituido, tal como un grupo halogenfenilo o un grupo nitrofenilo, un grupo difenilo o un grupo naftilo.

Por "grupo alquilenarilo C_{1-4} " se entiende en el sentido de la presente solicitud un radical alquilo disustituido, que al menos está sustituido con un radical arilo. Ambos
15 presentan juntos 7 a 15 átomos de carbono, en donde el grupo puede llevar otros sustituyentes, tal como p.ej. un átomo de halógeno. Ejemplos son un grupo bencilo o un grupo halogenbencilo.

Por "grupo alquilen C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-8} " se entiende
20 en el sentido de la presente solicitud un radical alquilo disustituido que al menos está sustituido con un radical C_{3-8} cicloalquilo. Ambos radicales presentan juntos 7 a 15 átomos de carbono, en donde los grupos pueden llevar otros sustituyentes tales como, p.ej., un átomo de halógeno. Ejemplos son un
25 grupo ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo o ciclohexiletilo.

Por "cicloalquilen C_{3-8} -alquilo C_{1-4} " se entiende en el sentido de la presente invención un radical cicloalquileno C_{3-8} disustituido que al menos está sustituido con un radical alquilo 1-4. Ambos radicales presentan juntos 7 a 15 átomos de carbono, en donde el grupo puede llevar otros sustituyentes tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno. Ejemplos son grupo propilciclohexilo o grupo butilciclohexilo.

Por " C_pF_{2p+1} " se entiende según la presente invención un radical alquilo perfluorado, tal como, por ejemplo, un radical trifluorometilo y pentafluoroetilo.

Por "grupo heterocicloalquilo C_{2-5} " se entiende en el marco de la invención un grupo heterocicloalquilo C_{2-5} con un átomo de nitrógeno o de oxígeno como heteroátomo, en donde el enlace del grupo heterocicloalquilo C_{1-5} se realiza a través del átomo de oxígeno en la posición 2, 3 ó 4. Un ejemplo es el grupo perhidropiranoxi.

Por "átomo de halógeno" se entiende en el marco de la presente invención un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo.

El número "n" es preferentemente 0, 1 y 2 y con preferencia especial 0.

Con preferencia, el grupo Z está dispuesto en la posición 17 y 4, prefiriéndose en especial la posición 17.

Se prefiere que R^1 represente el radical $-SO_2NH_2$ o $-NHSO_2NH_2$, prefiriéndose en especial el radical SO_2NH_2 . Los

radicales mencionados se hallan así en la posición m del grupo Z en relación con el grupo éster, a través del cual está unido el grupo Z al esteroide.

5 R^1 significa preferentemente un grupo $-SO_2NH_2$, en donde R^2 , R^3 , X^1 y X son preferentemente un átomo de hidrógeno, de flúor, de cloro, un grupo hidroxí o un grupo metoxi, o

10 R^2 significa preferentemente un grupo $-SO_2NH_2$, en donde R^1 , R^3 , X^1 y X son preferentemente un átomo de hidrógeno, de flúor, de cloro, un grupo hidroxí o un grupo metoxi, o

15 R^3 significa preferentemente un grupo $-SO_2NH_2$, en donde R^1 , R^2 , X^1 y X son preferentemente un átomo de hidrógeno, de flúor, de cloro, un grupo hidroxí o un grupo metoxi.

15 Y es preferentemente un átomo de carbono.

R^4 es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo hidroxí.

R^7 es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20 R^{10} es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R^{11} es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

R^{12} es preferentemente un átomo de hidrógeno.

25 R^{13} es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo me-

tilo.

R^{14} es preferentemente un átomo de oxígeno.

R^{15} es preferentemente un grupo hidroxilo o un grupo $OC(O)-R^{20}$.

Los radicales Z en la posición 4, 11 ó 17, R^4 en la posición 4, R^7 en la posición 7, R^{11} en la posición 11, 13 en la posición 17, en función de Z o R^{15} , y R^{15} en la posición 17 pueden estar dispuestos tanto en posición α como en posición β .

A continuación se detallan profármacos de esteroides de especial preferencia:

- 1) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo (12),
- 2) 4'-sulfamoilbenzoato 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo (11),
- 3) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo (13),
- 4) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo,
- 5) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo,
- 6) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo,
- 7) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo (7),
- 8) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo (8),
- 9) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -

- ilo,
- 10) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,
- 11) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,
- 5 12) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,
- 13) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 14) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 10 15) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 16) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 15 17) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 18) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 19) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandro-4-en-17 β -ilo (5),
- 20 20) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandro-4-en-17 β -ilo (1),
- 21) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandro-4-en-17 β -ilo,
- 22) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandro-4-en-17 β -ilo,
- 25 23) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandro-4-en-17 β -

- ilo,
- 24) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 25) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo (9),
- 5 26) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo (10),
- 27) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo (2),
- 28) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo (3),
- 10 29) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo (4),
- 30) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo,
- 31) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-cloro-17 α -metilandrosta-15 1,4-dien-17 β -ilo (16),
- 32) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-cloro-17 α -metilandrosta-1,4-dien-17 β -ilo,
- 33) 3'-sulfamoilbenzoato de androst-2-en-17 β -ilo,
- 34) 2'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (6),
- 20 35) 4'-sulfamoilbenzoato de androst-2-en-17 β -ilo,
- 36) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metil-11 β -fluorestr-4-en-17 β -ilo (17),
- 37) 4'-sulfamoilfenilpropionato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (14),
- 25 38) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-5 α -androst-1-en-17 β -ilo

- (15),
- 39) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (18),
- 40) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo,
- 5 41) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metil-11 β -fluorestr-4-en-17 β -ilo,
- 42) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,
- 10 43) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo,
- 44) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-clorandrost-4-en-17 β -ilo (19),
- 45) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-cloroandrosta-1,4-dien-17 β -ilo (20),
- 15 46) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-hidroxiestr-4-en-17 β -ilo,
- 47) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-hidroxiandrost-4-en-17 β -ilo,
- 20 48) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-17 β -[(perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-4-ilo (22),
- 49) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-17 β -hidroxiestr-4-en-4-ilo (21),
- 50) 2'-cloro-4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (23),
- 25

51) 3'-carboxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (24),

52) 3'-carbamido-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (25).

5 Para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I) de la invención se pueden usar ácidos inorgánicos, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, entre otros, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, 10 ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido cinámico y ácido metansulfónico.

 Los compuestos según la invención poseen actividad androgénica, en donde se liberan los esteroides terapéutica- 15 mente relevantes por separación del éster del correspondiente compuesto de acuerdo con la fórmula (I). Así se liberan preponderantemente de manera ventajosa andrógenos con un grupo ceto, que poseen una mayor actividad androgénica que 20 los compuestos con un grupo ceto.

 Por ensayos en

I ratas macho castradas sexualmente maduras,

II ratas castradas sexualmente maduras y ratas sexualmente maduras adultas, con gónadas intactas,

25 se calcularon la actividad oral androgénica y antigonadalo-

trópica, así como la influencia de la función hepática de los compuestos según la invención en relación con los compuestos I conocidos.

Los resultados se representan gráficamente en las Figs.

5 1 a 11. Se muestra:

Fig. 1 el crecimiento de las glándulas sexuales accesorias (próstata), ensayo de Hershberger / ensayo I,

Fig. 2 el contenido de rLH en suero / ensayo I,

Fig. 3 el contenido de colesterol HDL en plasma / ensayo I,

10 Fig. 4 el crecimiento de las glándulas sexuales accesorias (próstata), ensayo de Hershberger / ensayo II,

Fig. 5 el contenido de rLH en suero / ensayo II,

Fig. 6 el contenido de colesterol HDL en plasma / ensayo II,

15 Fig. 7 el contenido de MENT en suero / ensayo II,

Fig. 8 el crecimiento de las glándulas sexuales accesorias (próstata), ensayo de Hershberger / ensayo III,

Fig. 9 el contenido de rLH en suero / ensayo III,

Fig. 10 el contenido de testosterona en suero / ensayo III y

20 Fig. 11 el contenido de colesterol HDL en suero / ensayo III.

Ensayo (I) en ratas macho castradas sexualmente maduras de más de 8 días

Sorprendente e inesperadamente, los compuestos 12 ó 18
25 según la invención en un ensayo (I) en ratas macho castradas

sexualmente maduras muestran potentes efectos sobre el crecimiento de las glándulas sexuales accesorias en función de la dosis, mientras que para MENT (7 α -etil-19-nortestosterona) sólo se observaron efectos marginales. Inesperadamente, las sustancias según la invención también muestran una actividad antigonadotrópica superior a MENT. Pero respecto de la reducción de HDL, MENT es más potente que las sustancias según la invención.

Descripción del ensayo:

10 Método: Se castraron ratas macho con un peso de aproximadamente 45 g de peso corporal y se trataron por vía oral durante 7 días con MENT y los compuestos 12 ó 18 según la invención. El día 8 del ensayo se mató a los animales y se evaluaron los efectos hormonales de las sustancias de ensayo
15 (crecimiento de las glándulas sexuales accesorias, reducción de las hormonas gonadotrópicas en plasma, parámetros de efectos hepáticos: efectos sobre las lipoproteínas HDL).

Ensayo (II) en ratas macho castradas sexualmente maduras de más de 8 días

20 El ensayo II) se realizó en ratas macho castradas sexualmente maduras. También aquí se pudieron hallar con las sustancias según la invención, tal como por ejemplo el compuesto 12, efectos sobre el crecimiento de las glándulas sexuales accesorias en función de la dosis, inesperadamente
25 fuertes, mientras que para MENT sólo se observaron efectos

marginales. Sorprendentemente, los compuestos según la invención también muestran aquí una actividad antigonadotrópica superior a MENT. Respecto de la reducción de HDL, también en este ensayo (II) MENT es más eficaz que las sustancias según la invención. Después de la administración oral de los compuestos según la invención, como por ejemplo del compuesto 12, se alcanzan en plasma niveles de MENT esencialmente más altos que después de la administración de MENT en sí.

Descripción del ensayo: Se castran ratas macho adultas de aproximadamente 300 g de peso corporal y se tratan por vía durante 7 días con MENT y el compuesto 12 según la invención. El día 8 del ensayo se mató a los animales y se evaluaron los efectos hormonales de las sustancias de ensayo (crecimiento de las glándulas sexuales accesorias, reducción de las hormonas gonadotrópicas en plasma, parámetros de efectos hepáticos: efectos sobre las lipoproteínas HDL, determinación de MENT en plasma).

Ensayo (III) en ratas sexualmente maduras adultas, con gónadas intactas de más de 6 semanas

En el tercer ensayo (III) en ratas sexualmente maduras adultas, con gónadas intactas, de más de 6 semanas, todas las sustancias de ensayo sólo tenían efectos marginales sobre las glándulas sexuales accesorias, a pesar de que en el curso del tratamiento se produjo inesperadamente una fuerte caída de la testosterona endógena. En este caso, el compues-

to 12 según la invención indujo en función de la dosis un aumento de los pesos de la vesícula seminal y la próstata más allá del nivel de los controles intactos. Bajo MENT no se produjo un correspondiente efecto incluso con una dosis
5 extremadamente alta. También se pudo asegurar una superioridad del compuesto 12 según la invención respecto de los efectos antigonadotrópicos. Respecto de la reducción de HDL, MENT es más eficaz que las sustancias según la invención. El compuesto 5 según la invención se caracteriza por modifica-
10 ciones de los parámetros hepáticos particularmente bajos.

Descripción del ensayo

Método: Se tratan por vía oral ratas macho adultas de más de 300 g de peso corporal durante 6 semanas con MENT y los compuestos 12 ó 5 según la invención. Al finalizar el ensayo se
15 mató a los animales y se evaluaron los efectos hormonales de las sustancias de ensayo (crecimiento de los testículos y de las glándulas sexuales accesorias, reducción de las hormonas gonadotrópicas y la testosterona en plasma en el curso del ensayo, parámetros de efectos hepáticos: efectos sobre las
20 lipoproteínas HDL).

Los sulfamoilbenzoatos de los andrógenos según la invención son, tal como se pudo demostrar en los ensayos (I - II), claramente superiores a los correspondientes andrógenos en cuanto a la actividad androgénica y antigonadotrópica
25 oral. Respecto de los efectos androgénicos terapéuticamente

deseados se reducen claramente los efectos que reflejan la influencia de las funciones hepáticas.

Ensayo de la unión con eritrocitos

Los compuestos 5 ó 12 según la invención, así como los 5 compuestos 1 u 11 según la invención se ensayaron en lo que respecta a la unión con eritrocitos.

Para los compuestos m-sustituídos se pudieron comprobar uniones con eritrocitos claramente más débiles. Contrariamente a ello, los 4'-sulfamoiibenzoatos muestran una unión 10 más fuerte.

Pero lo inesperado en este caso fue que, por ejemplo, el compuesto 12 m-sustituído presenta frente al compuesto 11 p-sustituído, a pesar de una menor fuerza de unión con los eritrocitos, una mayor actividad en el ensayo de Hershberger. Los datos en la tabla 1 ilustran la unión con eritro- 15 citos de los compuestos seleccionados según la fórmula (I).

Tabla 1

Unión de compuestos seleccionados con eritrocitos y relación de eritrocitos / plasma determinada

20

Sustancia / Ejemplo	RBA respecto de eritrocitos	Relación de distribución en eritrocitos / plasma
3-sulfamato de estradiol	100	48
(1)	48	9

(5)	1,3	2
(8)	24	7
(14)	3,4	4
(4)	0,8	2
(18)	1,4	2
(12)	2,1	3

Principio y descripción del ensayo:

El grupo $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ de las sustancias de la invención puede producir una acumulación de eritrocitos por fijación en carboanhidrasas. Se mide el desplazamiento del 3-sulfamato de estradiol de la unión con los eritrocitos, producido por las sustancias de ensayo.

Preparación de ensayo: Se mezcla sangre humana con una mezcla de sulfamato de estradiol marcado- ^{14}C y no marcado. En el punto de trabajo elegido, los eritrocitos son saturados.

10 La distribución de eritrocitos en plasma es de 40:60. Una segunda muestra de sangre se mezcla con una mezcla de sulfamato de estradiol marcado- ^{14}C y sustancia de ensayo no marcada. La afinidad de unión relativa se calcula a partir de la proporción de sulfamato de estradiol marcado- ^{14}C en el

15 plasma : elevada proporción = gran desplazamiento de sulfamato de estradiol ^{14}C de los eritrocitos por la sustancia de ensayo = gran afinidad de fijación de las sustancias de ensayo en los eritrocitos.

Determinación de la relación de distribución de eritrocitos

en plasma

Se reemplazó sangre heparinizada recién extraída con una cantidad definida de sustancia de ensayo. Se mide la concentración en el plasma obtenido. Se calcula la relación de distribución de eritrocitos en plasma a partir de la con-
5 de concentración medida de toda la sustancia en plasma y la concentración aplicada.

Sorprendentemente se pudo comprobar en todos los casos una fijación de la carboanhidrasa (CA I) que se halla en
10 los eritrocitos (Tabla 2). De allí que sea previsible que las sustancias según la invención también tengan efectos terapéuticos relevantes como inhibidores de la carboanhidrasa. Sin embargo, lo significativo de las propiedades androgénicas es la fijación en eritrocitos inducida por la
15 elevada afinidad con carboanhidrasas. Esta fijación es sustancial para una extracción reducida de la sustancia administrada por vía oral durante el primer pasaje por el hígado. La mayor o menor afinidad con las carboanhidrasas eritrocitarias, la liberación más veloz o retardada de este
20 depósito y la siguiente hidrólisis determinan la aptitud terapéutica de los compuestos según la invención.

Sorprendentemente se halló que los compuestos según la invención alcanzan niveles terapéuticamente relevantes con dosis bajas, cuando la relación de la carga de eritrocitos /
25 sustancia en plasma -esperable de otra forma que según el

documento DE 10027887.6 A1- es inferior a 10. Mediante los compuestos según la invención, se abre la posibilidad de que se alcancen, con una misma administración de sustancia absoluta, niveles hormonales elevados, de corta duración o bien 5 niveles hormonales uniformemente bajos y de mayor duración. De esta manera varían la potencia y la duración y se posibilita una terapia dirigida al organismo individual.

Tabla 2
IC₅₀ valores de inhibición de la carboanhidrasa humana

10

Inhibidor	CAI IC ₅₀ (nM)
(1)	370
(5)	880
(11)	200-400
(12)	600
Acetazolamida (inhibidor conocido de CA)	1200 1900 ⁽¹²⁾

Principio y descripción del ensayo:

Las carboanhidrasas catalizan la hidratación con CO₂.
Preparación de ensayo: Se hace pasar una corriente de CO₂ constante a través de un amortiguador empapado con carboan-
15 hidrasa I. El parámetro de medición es el tiempo necesario para bajar el valor pH a límites definidos. Este parámetro refleja la formación de H₂CO₃ en el medio. Se determinan los valores de inhibición de IC₅₀ pipeteando sustancias de ensa-

yo a la preparación de ensayo. En los rangos de concentración analizados, las sustancias de ensayo producen entre ninguna y una total inhibición de las mencionadas enzimas.

Los resultados de los ensayos *in vivo* (ensayos I -
5 III) y las posibilidades de variación de la potencia y la duración de la acción para una terapia determinada para el organismo individual abren múltiples posibilidades de aplicación para el control de la fertilidad y la terapia de sustitución hormonal (HRT) en el hombre y en la mujer, así como
10 el tratamiento de enfermedades de origen hormonal en el hombre y en la mujer.

Por ello, también son objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la fórmula general (I) o bien una sal correspondiente, junto con otro principio activo esteroide, así como
15 con coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente tolerables. Para ello, son principios activos preferidos los análogos de GnRH, los gestágenos, los antigestágenos y los glucocorticoides.

20 Estas composiciones farmacéuticas y medicamentos pueden usarse preferentemente para administración oral, aunque también para aplicación rectal, vaginal, subcutánea, percutánea, intravenosa, bucal, transdérmica o intramuscular. Además de los vehículos y/o diluyentes habituales contienen por
25 lo menos un compuesto de la fórmula general (I) o su sal.

Los medicamentos de la invención se preparan de manera conocida en dosis apropiadas, con los materiales de soporte o diluyentes sólidos o líquidos habituales y las sustancias auxiliares farmacéutico-técnicas de uso habitual según la forma de aplicación deseada. Las preparaciones preferidas consisten en una forma de administración apropiada para la aplicación oral. Tales formas de administración son, p.ej. comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones o suspensiones o también formas de depósito.

Naturalmente que también se pueden usar preparaciones parenterales, como soluciones inyectables. También se mencionan como preparaciones por ejemplo supositorios y preparaciones para uso vaginal.

Los comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el principio activo con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como dextrosa, azúcar, sorbita, manita, polivinilpirrolidona, desintegrantes como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o sustancias para lograr un efecto de depósito tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden constar de varias capas.

De manera similar se pueden preparar grageas recubrien-

do núcleos preparados en forma análoga a los comprimidos con materiales que se usan habitualmente para recubrir grageas, p. ej. polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, óxido de titanio o azúcar. También el recubrimiento de la

5 gragea puede constar de varias capas, para las cuales se pueden usar los coadyuvantes mencionados para los comprimidos.

Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de la fórmula general (I) de la invención pueden contener adicionalmente correctores del sabor tales como sa-

10 carina, ciclamato o azúcar, así como p. ej. sustancias aromáticas como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener también auxiliares de suspensión tal como carboximetilcelulosa sódica o conservantes tal como p-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse por ejemplo, mezclando el/los

15 compuesto/s de la fórmula general (I) con un soporte inerte tales como lactosa o sorbita y encapsulando en cápsulas de gelatina.

Los supositorios apropiados se pueden preparar p. ej.,

20 mezclando con excipientes previstos para ese fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Los compuestos según la invención son profármacos de esteroides y poseen actividad androgénica. Los compuestos según la invención son apropiados especialmente para la

25 aplicación oral. El esteroide terapéuticamente relevante se

libera del compuesto según la invención o su sal por separación del éster.

Los compuestos según la invención se caracterizan por una débil unión con los eritrocitos, combinada con una buena actividad androgénica. El factor que sirve en este caso como magnitud para la unión o la acumulación en los eritrocitos, se conoce del documento DE 100 27 887.6 A1 y es inferior a 10 en el caso de los compuestos según la invención.

Los compuestos según la invención permiten la aplicación terapéutica del compuesto de eficacia androgénica en forma de una terapia oral, que no son apropiados para esta forma terapéutica debido a una biodisponibilidad oral reducida, por ejemplo la de testosterona, 5 α -DHT o MENT.

Los compuestos según la invención son apropiados para la terapia sustitutiva, en especial para la terapia sustitutiva en combinación con estrategias antigonadotrópicas y antiferiles en el hombre en combinación con un análogo de GnRH, un gestágeno u otras terapia que llevan a la supresión de la secreción endogénica endógena.

Los compuestos según la invención también son apropiados para la terapia sustitutiva en combinación con glucocorticoides u otras terapias que llevan a la supresión de la secreción androgénica adrenal.

Los compuestos según la invención también son apropiados para la terapia sustitutiva en la mujer, en especial

después de una reducción típica de la edad de la secreción androgénica ovárica y adrenal.

Mediante los compuestos según la invención se minimizan los problemas de la tolerancia hepática. Para los andrógenos convencionales, de aplicación oral, en particular para andrógenos con alquillos C-17, se sabe que el hígado es fuertemente recargado. Los andrógenos contenidos en los compuestos según la invención no recargan el hígado después de su liberación.

10 Mediante los compuestos según la invención se eleva la biodisponibilidad del andrógeno contenido. Es por ello que se reduce la totalidad de la cantidad hormonal que actúa sobre el organismo. La acción hormonal sobre el hígado se reduce en el primer pasaje. Con ello se reducen conocidos
15 efectos desfavorables de la terapia androgénica oral sobre el metabolismo de los lípidos (reducción del colesterol HDL, aumento del riesgo aterogénico) y otros productos hepáticos secretados.

Los andrógenos se distinguen en sus espectros hormonales de acción y, con ello, en su idoneidad para diversos requerimientos terapéuticos. Los compuestos según la invención facilitan, por medio de la elección del andrógeno contenido, una terapia androgénica diferenciada.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención, sin limitarla.

25 lladamente la invención, sin limitarla.

Disposiciones generales de síntesis

Para preparar los andrógenos en que se basa la fórmula general (AII-CII) se pueden usar cuerpos esteroides básicos en sí conocidos. Se pueden usar por ejemplo, los siguientes

5 cuerpos esteroides básicos: testosterona, dihidrotestosterona, 19-nortestosterona, 7 α -metil-19-nortestosterona, 7 α -etil-11 β -fluoro-19-nortestosterona y 3,3-dimetoxi-estr-5(10)-17-ona (DD 79-213049), epiandrosterona, 5 α -androst-2-en-17-ona de epiandrosterona (documento US-A-3,098,851), 7 α -

10 metil-11 β -metil-19-nortestosterona, 7 α -metil-11 β -metiltestosterona, oxandrolona, turinabol oral, 17 α -metiltestosterona, etc.

Los grupos funcionales contenidos en los materiales de partida para los grupos esteroides básicos se pueden proteger o transformar en los correspondientes grupos funcionales eventualmente de acuerdo con métodos conocidos por el técnico. De esta manera, los grupos ceto se pueden proteger en los materiales de partida como cetales o tiocetales de acuerdo con métodos conocidos por el técnico. Los compuestos

15 17-ceto pueden ser reducidos en compuestos hidroxilo de acuerdo con métodos conocidos por el técnico.

A) Acoplamiento del compuesto esteroide con el grupo Z

Variante 1

Reacción con ácidos sulfamoilfenilcarboxílicos

25 Un andrógeno se disuelve en una base tal como, por

ejemplo, piridina. A la solución se añaden cantidades correspondientes de un ácido sulfamoilfenilcarboxílico, luego un ácido tal como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico y por último una carbodiimida tal como, por ejemplo, diciclo-
5 hexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita hasta la reacción completa. Luego se añade agua y se acidifica con un ácido tal como, por ejemplo, HCl al 10%. El precipitado se filtra, se lava con agua, solución de NaHCO_3 y se seca. El residuo se extrae con un solvente orgánico, tal como por
10 ejemplo acetato de etilo, se lava la fase orgánica y con un agente desecante, tal como por ejemplo MgSO_4 . Después de filtrar se concentra y se cromatografía en gel de sílice. Se obtienen los correspondientes androgensulfamoilbenzoatos.

Variante 2

15 Reacción con cloruros de ácido sulfamoilfenilcarboxílico

Un andrógeno se disuelve en una base, tal como por ejemplo piridina. A la solución se agrega la correspondiente cantidad de un cloruro de ácido sulfamoilfenilcarboxílico. La mezcla de reacción se agita hasta la reacción total. Luego
20 se añade agua y se acidifica con un ácido tal como, por ejemplo, HCl al 10%. Se extrae con un solvente orgánico tal como, por ejemplo, acetato de etilo, se lava la fase orgánica y se seca con un agente desecante tal como, por ejemplo, MgSO_4 . Después de filtrar se concentra y se cromatografía en
25 gel de sílice. Se obtienen los correspondientes androgensul-

famoilbenzoatos.

Variante 3

Reacción con cloruros de ácido clorosulfonilfenilcarboxílico

Se disuelve un andrógeno en una base tal como, por
5 ejemplo, piridina y un solvente orgánico tal como, por ejemplo, cloroformo y se enfría. A la solución se agrega la correspondiente cantidad de un cloruro de ácido clorosulfonilfenilcarboxílico. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la reacción total. Luego se agita la
10 mezcla de reacción en solución concentrada de amoníaco. La mezcla se concentra y se acidifica con un ácido tal como, por ejemplo, HCl al 10 %. El precipitado se filtra por succión, se lava con agua, se seca y se cromatografía en gel de sílice. Se obtienen los correspondientes androgensulfamoil-
15 benzoatos.

Variante 4

Reacción con ciclo-anhídrido del ácido 2-sulfofenilcarboxílico

Se disuelve un andrógeno en un solvente orgánico tal
20 como, por ejemplo, cloroformo. Tras agregar ciclo-anhídrido del ácido 2-sulfofenilcarboxílico se agita bajo gas de protección a altas temperaturas. Luego se enfría y se mezcla con una solución concentrada de amoníaco tal como, por ejemplo, solución metanólica de amoníaco. Los solventes se destilan y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Se ob-
25 tilan y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Se ob-

tienen sales de amonio de éster de ácido 2'-sulfofenilcarboxílico de los correspondientes andrógenos, que se disuelven en un solvente orgánico tal como, por ejemplo, CHCl_3 bajo gas de protección. Se añade en porciones una
 5 cantidad correspondiente de un agente de cloración tal como, por ejemplo, PCl_5 o SOCl_2 . La mezcla de reacción se agita eventualmente a altas temperaturas y luego se vierte brevemente en solución concentrada de NH_3 . La mezcla se concentra, se filtra la sustancia producida, se lava con agua, se
 10 seca y se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene éster de ácido 2'-sulfamoilfenilcarboxílico de los correspondientes andrógenos.

Variante 5

Reacción en sulfamidas ($\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$)

15 La reacción en las sulfamidas según la invención se produce de acuerdo con métodos conocidos por el especialista para su preparación, partiendo de las correspondientes aminas por medio de sulfamida, cloruro de sulfamoilo o amino-sulfonilisocianato (P. O. Surke et al., J. Chem. Soc. Perk.
 20 Trans 2, 1984, 1851; M. Preiss et al. Chem. Ser., 1978, 1915; C.-H. Lee et al., J. Org. Chem., 1990, 6104).

Por ejemplo se hace reaccionar un aminobenzoato correspondiente en un solvente orgánico tal como, por ejemplo, tolueno en presencia de una base tal como, por ejemplo, NEt_3
 25 con cloruro de sulfamoilo a temperaturas de 20-60° C. La

mezcla de reacción se agita hasta la reacción total. Luego se añade agua, se filtra el precipitado, se lava con agua, solución de NaHCO_3 y se seca. La sustancia se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtienen los correspondientes androgensulfamoilaminobenzoatos.

B) Síntesis del grupo Z

Ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzoico

Etapas 1

Se vierten 10 g de sal Na de ácido 2-cloro-toluen-4-sulfónico $\times \text{H}_2\text{O}$ en 40 ml de cloruro de tionilo. Tras adicionar 5 ml de DMF se hierve durante 6 h a reflujo. La mezcla de reacción fría se vierte en 200 g de hielo. La sustancia precipitada se lava con agua y se seca. Se obtiene cloruro de ácido 2-cloro-toluen-4-sulfónico.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,32 (s, 3H, Me), 7,32-7,58 (m (superpuesto), 3H, CH)

Etapas 2

Se disuelven 8 g de cloruro de ácido 2-cloro-toluen-4-sulfónico en 25 ml de CHCl_3 y lentamente se vierten bajo agitación en 100 ml de solución concentrada de NH_3 . Al cabo de 10 min de agitación a temperatura ambiente, se concentra la solución hasta la mitad. La sustancia se filtra por succión, se lava con agua y se seca. Se obtiene 2-cloro-4-sulfamoiltolueno.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,39 (s, 3H, Me), 7,44 (s, 2H, NH_2),

7,55-7,83 (m (superpuesto), 3H, CH)

Etapas 3

Se disponen 11,67 g de 2-cloro-4-sulfamoiltolueno en 70 ml de agua. Tras añadir 5 g de KMnO_4 y 0,5 ml de solución saturada de NaHCO_3 se calienta a reflujo durante 2 h. Tras añadir 2 ml de MeOH se filtra la pirolusita generada y la solución se concentra hasta la mitad. Tras acidificar con HCl al 10 %, la solución se enfría durante 8 horas hasta la cristalización completa. Luego se filtra por succión, se lava con agua y se seca. Se obtiene ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzoico.

^1H -RMN (DMSO-d_6): 7,66 (s, 2H, NH_2), 7,80-8,02 (m (superpuesto), 3H, CH), 13,86 (s, 1H, COOH)

Ácido 5-sulfamoilisofáltico

Se hierven 20 g de sal Na de ácido 5-sulfoisofáltico en 80 ml de cloruro de tionilo bajo la adición de 5 ml de DMF durante 5 horas. La mezcla de reacción fría se vierte en 500 g de hielo y la sustancia producida se filtra por succión, se lava con agua y se seca. Se obtiene dicloruro del ácido 5-clorosulfonilisoftáltico.

^1H -RMN (CDCl_3): 8,98 (s, 2H, H-4,6), 9,11 (s, 1H, H-2)

Etapas 2

Se vierten bajo agitación 10 g de dicloruro de ácido 5-clorosulfonilisoftáltico en pequeñas porciones en 150 ml de solución de NH_3 . La solución se concentra, la sustancia pro-

ducida se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtiene diamida del ácido 5-sulfamoilisoftálico.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 7,51, 7,67, 8,22 (6H, NH_2), 8,43 (s, 2H, H-4,6), 8,53 (s, 1H, H-2)

5 Etapas 3

Se suspende 1 g de diamida del ácido 5-sulfamoilisoftálico en 20 ml de 1,4-dioxano. Se agregan 5 ml de HCl al 10 % y la mezcla de reacción se calienta durante 3 h hasta aproximadamente 90° C. Luego se concentra la mezcla de
10 reacción hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene monoamida de ácido 5-sulfamoilisoftálico y ácido 5-sulfamoilisoftálico.

Cloruro de ácido 4-clorosulfonilbenzoico

Se disuelven 15 g de sal K de ácido 4-sulfonbenzoico en
15 100 ml de solución saturada de amoníaco. La solución se concentra y la sal se seca sobre P_2O_5 . Se disuelven 5 g de la sal en 20 ml de SOCl_2 . A la mezcla de reacción se agregan 0,3 ml de DMF y se calienta a reflujo durante 2 h. Se deja enfriar, se añade tolueno a la cristalización y se filtra.
20 El producto se lava con tolueno y se seca. Se obtiene cloruro de ácido 4-clorosulfonilbenzoico que se aplica para otras reacciones.

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

25 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo

Variante 1

Se disuelve 1,0 g de testosterona en 10 ml de piridina. Tras añadir 1,5 g de ácido p-sulfamoilbenzoico, 200 mg de ácido p-toluensulfónico y 1,5 g de diciclohexilcarbodiimida (PCC) se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 20 ml de agua. Se acidifica ligeramente con HCl al 10 % (pH = 5). Se filtra el precipitado y se lava 2x con solución saturada de NaHCO₃ y agua. El residuo seco se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución de NaHCO₃ al 10 % y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra y se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17β-ilo (1).

Variante 2

Se disuelve 1,0 g de testosterona en 10 ml de piridina. Tras añadir 1,0 g de cloruro de ácido p-sulfamoilbenzoico, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de añadir 20 ml de agua, se acidifica ligeramente con HCl al 10 % (pH = 5). Luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa con solución de NaHCO₃ al 10 % y se lava con solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra, se concentra y se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17β-ilo (1).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,95 (s, 3H, H-18), 1,17 (s, 3 H, H-

19), 4,80 (m, 1H, H-17 α), 5,64 (s, 1H, H-4), 7,56 (s, 2H, NH₂), 7,92-8,15 (m, 4H, Ar).

Ejemplo 2

2'-4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo

5 Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1, variante 1, partiendo de ácido 2,4-dicloro-5-sulfamoilbenzoico y testosterona.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,90 (s, 3H, H-18), 1,16 (s, 3H, H-19), 4,82 (m, 1H, H-17 α), 5,64 (s, 1H, H-4), 7,88 (s, 2H, 10 NH₂), 8,02 (s, 1H, H-Ar), 8,37 (s, 1H, H-Ar).

Ejemplo 3

2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo

(3)

15 Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1, variante 1, partiendo de ácido 2-cloro-5-sulfamoilbenzoico y testosterona.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,90 (s, 3H, H-18), 1,16 (s, 3H, H-19), 4,77 (m, 1H, H-17 α), 5,64 (s, 1H, H-4), 7,56 (s, 2H, NH₂), 7,75-8,80 (m, 3H, H-Ar).

20 Ejemplo 3

2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo

(4)

25 Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1, variante 1, partiendo de ácido 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoico y testosterona.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,90 (s, 3H, H-18), 1,16 (s, 3H, H-19), 4,74 (m, 1H, H-17 α), 5,64 (s, 1H, H-4), 7,33 (m, 1H, H-Ar), 7,35 (s, 2H, NH₂), 7,92-8,07 (m, 2H, H-Ar).

Ejemplo 5

5 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (5)

Se disuelve 1 g de testosterona en 2 ml de piridina y 2 ml de CHCl₃. A la mezcla de reacción se agrega a 0° C bajo agitación 1,0 ml de cloruro del ácido 3-clorosulfonilbenzoico. Luego se calienta hasta temperatura ambiente y se
10 agita durante 15 min. La solución de reacción se vierte en 25 ml de solución concentrada de NH₃ y se agita durante 15 min. Luego se destilan los solventes orgánicos. Se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico al 10 % (pH = 5). La sustancia precipitada se filtra por succión, se lava con solu-
15 ción de NaHCO₃ al 10 % y agua, se seca y se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (5).

^1H -RMN (CDCl₃): 0,98 (s, 3H, H-18), 1,21 (s, 3H, H-19), 4,88 (m, 1H, H-17 α), 5,28 (s, 2H, NH₂), 5,74 (s, 1H, H-4),
20 7,33 (m, 1H, H-Ar), 7,60-8,60 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 6

2'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (6)

Etapas 1

Sal de amonio de 2'-sulfobenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -
25 ilo

Se disuelven 2,5 g de testosterona en 10 ml de cloroformo. Tras añadir 3,5 g de ciclo-anhídrido de ácido 2-sulfobenzoico se agita bajo gas de protección durante 12 h a 50° C. Luego se enfría hasta 0° C y se mezcla con una solución metanólica concentrada de amoníaco. Los solventes se destilan y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene sal de amonio de 2'-sulfobenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17β-ilo.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,81 (s, 3H, H-18), 1,15 (s, 3H, H-19), 4,67 (m, 1H, H-17α), 5,63 (s, 1H, H-4), 7,33 (m, 1H, H-Ar), 7,18-7,75 (m, 4H, H-Ar).

Etapas 2

2-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17β-ilo (6)

Se disuelven 3,95 g de sal de amonio de 2'-sulfobenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17β-ilo en 160 ml de CHCl₃ bajo gas de protección. Se agregan en porciones 6,0 g de PCl₅ en el lapso de 1 h. La mezcla de reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente y luego se vierte en 600 ml de solución concentrada de NH₃. La mezcla se concentra, la sustancia producida se filtra, se lava con agua, se seca y se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 2'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17β-ilo (6).

¹H-RMN (CDCl₃): 0,94 (s, 3H, H-18), 1,20 (s, 3H, H-19), 4,90 (m, 1H, H-17α), 5,73 (s, 1H, H-4), 5,80 (s, 2H, NH₂), 7,58-8,15 (m, 4H, H-Ar).

15
~~105~~
106

Ejemplo 7

3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo (7)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5, partiendo de nandrolona, cloruro de ácido 3-clorosulfo-
5 nilbenzoico y amoníaco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 0,98 (s, 3H, H-19), 4,82 (m, 1H, H-17 α), 5,74 (s, 1H, H-4), 7,54 (s, 2H, NH₂), 7,68-8,38 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 8

10 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo (8)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1, variante 1, partiendo de nandrolona y ácido p-sulfamoilbenzoico.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 0,97 (s, 3H, H-19), 4,80 (m, 1H, H-17 α), 5,74 (s, 1H, H-4), 7,57 (s, 2H, NH₂), 7,92-8,15 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 9

3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo (9)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5,
20 partiendo de 17 β -hidroxi-5 α -androstan-3-ona, cloruro de ácido 3-clorosulfonilbenzoico y amoníaco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 0,92 (s, 3H, H-18), 1,00 (s, 3H, H-19), 4,79 (m, 1H, H-17 α), 7,54 (s, 2H, NH₂), 7,68-8,38 (m, 4H, H-Ar).

25 Ejemplo 10

4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo (10)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1, variante 1, partiendo de 17 β -hidroxi-5 α -androstan-ona y ácido p-sulfamoilbenzoico.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 0,92 (s, 3H, H-18), 0,99 (s, 3H, H-19), 4,78 (m, 1H, H-17 α), 7,56 (s, 2H, NH₂), 7,90-8,13 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 11

4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo (11)

10 Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1, variante 1, partiendo de 17 β -hidroxi-7 α -metilestr-en-3-ona (MENT) y ácido p-sulfamoilbenzoico.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 0,75 (d, 3H, 7 α -Me), 0,98 (s, 3H, H-19), 4,82 (m, 1H, H-17 α), 5,72 (s, 1H, H-4), 7,55 (s, 2H, 15 NH₂), 7,92-8,15 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 12

3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo (12)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5, partiendo de 17 β -hidroxi-7 α -metilestr-4-en-3-ona (MENT), 20 cloruro de ácido clorosulfonilbenzoico y amoníaco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 0,75 (d, 3H, 7 α -Me), 0,98 (s, 3H, H-19), 4,83 (m, 1H, H-17 α), 5,74 (s, 1H, H-4), 7,57 (s, 2H, NH₂), 7,68-8,38 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 13

25 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-

17 β -ilo (13)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1, variante 1, partiendo de 17 β -hidroxi-7 α -metilestr-en-3-ona (MENT) y ácido 2-cloro-5-sulfamoilbenzoico.

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,74 (d, 3H, 7 α -CH₃), 0,93 (s, 3H, H-19), 4,84 (m, 1H, H-17 α), 5,72 (s, 1H, H-4), 7,60 (s, 2H, NH₂), 7,75-8,18 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 14

4'-sulfamoilfenilpropionato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo

10 (14)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1, variante 1, partiendo de ácido 3-(psulfamoilfenil)propiónico y testosterona.

15 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,74 (s, 3H, CH₃), 1,14 (s, 3H, CH₃), 2,66 (t, 2H, CH₂), 2,92 (t, 2H, CH₂), 4,50 (m, 1H, H-17 α), 5,62 (s, 1H, H-4), 7,28 (s, 2H, NH₂), 7,37-7,72 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 15

3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-5 α -androst-1-en-17 β -ilo (15)

20 Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5, partiendo de 17 β -hidroxi-5 α -androst-1-en-3-ona, cloruro de ácido 3-clorosulfonilbenzoico y amoníaco.

25 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,94 (s, 3H, H-18), 0,99 (s, 3H, H-19), 4,82 (m, 1H, H-17 α), 5,74 (s, 1H, H-2), 7,21 (s, 1H, H-1), 7,54 (s, 2H, NH₂), 7,70-8,38 (m, 4H, H-Ar).

Ejemplo 16

3'-sulfamatobenzoato de 3-oxo-4-cloro-17 α -metilandrosta-1,4-dien-17 β -ilo (16) = sulfamoilbenzoato

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5,
5 partiendo de 4-cloro-17 α -metil-11 β -hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona, cloruro de ácido 3-clorosulfonilbenzoico y amoníaco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 1,02 (s, 3H, H-18), 1,31 (s, 3 H, H-19), 1,48 (s, 3H, CH₃-17 α), 6,30 (d, 1H, H-2), 7,31 (d, 1H, H-1), 7,53 (s, 2H, NH₂), 7,70-8,38 (m, 4H, H-Ar).

10 Ejemplo 17

3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metil-11 β -fluoro-estr-4-en-17 β -ilo (17)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5,
variante 3, partiendo de 17 β -hidroxi-7 α -metil-11 β -fluoro-
15 estr-4-en-3-ona, cloruro de ácido 3-clorosulfonilbenzoico y amoníaco.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): 0,77 (d, 3H, 7 α -Me), 1,07 (s, 3H, H-18), 4,85 (m, 1H, H-17 α), 5,78 (s, 1H, H-4), 7,55 (s, 2H, NH₂), 7,70-8,38 (m, 4H, H-Ar).

20 Ejemplo 18

2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (18)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 1,
variante 1, partiendo de ácido 2-hidroxi-5- sulfamoilbenzoi-
25 co y testosterona.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,94 (s, 3H, H-18), 1,17 (s, 3H, H-19), 4,81 (m, 1H, H-17 α), 5,64 (s, 1H, H-4), 7,14 (m, 1H, H-Ar), 7,36 (s, 2H, NH₂), 7,90-8,2 (m, 2H, H-Ar), 11,03 (s, 1H, OH).

5 Ejemplo 19

3-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-clorandrost-4-en-17 β -ilo (19)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5, variante 3, partiendo de 3-oxo-4-cloro-17 β -hidroxiandrost-4-eno y cloruro de ácido 3-clorosulfonilbenzoico.

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,95 (s, 3H, H-18), 1,23 (s, 3H, H-19), 4,81 (m, 1H, H-17 α), 7,55 (s, 2H, NH₂), 7,75 (m, 1H, H-Ar), 8,05-8,28 (m, 2H, H-Ar), 8,38 (s, 1H, H-Ar).

Ejemplo 20

3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-clorandrosta-1,4-dien-17 β -

15 ilo (20)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5, variante 3, partiendo de 3-oxo-4-cloro-17 β -hidroxiandrosta-1,4-dieno y cloruro de ácido 3-clorosulfonilbenzoico.

20 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 4,81 (m, 1H, H-17 α), 7,55 (s, 2H, NH₂), 7,75 (m, 1H, H-Ar), 8,05-8,28 (m, 2H, H-Ar), 8,38 (s, 1H, H-Ar).

Ejemplo 21

3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-17 β -hidroxiestr-4-en-ilo (21)

Etapas 1: 4-texildimetilsililoxi-17 β -acetoxiestr-4-en-3-ona

25 Se hacen reaccionar 5,9 g de 4-hidroxi-17 β -acetoxiestr-

4-en-3-ona en 58 ml de DMF con 12 g de imidazol y 15 ml de cloruro de texildimetilsililo durante 2 h a 35° C. A la solución de reacción se agregan 500 ml de agua. Luego se extrae con acetato de etilo, se seca con MgSO₄ y se concentra.

- 5 El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 4-hexildimetilsililoxi-17β-acetoxiestr-4-en-3-ona.

¹H-RMN (CDCl₃): 0,14 (s, 6H, SiMe), 0,65-0,88 (m (superp.), 15H, texilo, H-18), 2,04 (s, 3H, OAc), 4,60 (m, 1H, H-17α).

Etapa 2: 4-texildimetilsililoxi-17β-acetoxiestr-4-en-3-ona

Se disuelven 2 g de 4-texildimetilsililoxi-17β-acetoxiestr-4-en-ona en 50 ml de MeOH. Tras añadir 2 g de K₂CO₃ y 2 ml de agua se agita a 30° C durante 2 h. A la solución de reacción se añade 100 ml de agua y se destila lo más posible el MeOH. Luego se extrae con acetato de etilo, se seca con MgSO₄ y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 4-texildimetilsililoxi-17β-hidroxiestr-en-3-ona.

20 Etapa 3: 4-texildimetilsililoxi-17β-[(perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-3-ona

1 g de 4-texildimetilsililoxi-17β-hidroxiestr-4-en-3-ona se hace reaccionar en 16 ml de CH₂Cl₂ con 1,8 ml de dihidropirano y 80 mg de tosilato de piridinio durante 2 h.

25 A la solución de reacción se añaden 10 ml de solución satu-

rada de Na_2CO_3 . Luego se extrae con CH_2Cl_2 , se seca con MgSO_4 y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 4- texildimetilsililoxi-17 β -[(perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-3-ona.

5 Etapa 4: 4-hidroxi-17 β -[(perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-3-ona

1 g de 4-texildimetilsililoxi-17 β -[(perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-3-ona se hace reaccionar en 20 ml de THF con 300 mg de TBAF durante 1 h a temperatura ambiente. A la
10 solución de reacción se añaden 10 ml de agua. Luego se extrae con acetato de etilo, se seca con MgSO_4 y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 4-hidroxi-17 β -[(perhidropiran-2-il)oxi]ester-4-en-3-ona.

15 Etapa 5: 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-17 β -[(perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-4-ilo (22)

Se obtiene la sustancia de acuerdo con el Ejemplo 5, variante 3, partiendo de 4-hidroxi-17 β -perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-3-ona y cloruro de ácido 3-
20 clorosulfonilbenzoico.

Etapa 6: 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-17 β -hidroxiestr-4-en-4-ilo (21)

Se disuelven 500 mg de 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-17 β -[(perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-4-ilo en 25 ml de
25 acetona y se hacen reaccionar con 3 ml de HCl al 10 % duran-

te 1 h a temperatura ambiente. A la solución de reacción se agregan 10 ml de solución saturada de Na_2CO_3 . Luego se destila la acetona y se extrae con acetato de etilo, se seca con MgSO_4 y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 3'-sulfamoilbenzoatos de 3-oxo-17 β -hidroxiestr-4-en-4-ilo (21).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0,71 (s, 3H, H-18), 3,46 (m, 1H, H-17 α), 4,50 (d, 1H, 4-OH), 7,57 (s, 2H, NH_2), 7,75-8,44 (m, 4H, H-Ar).

10 Ejemplo 22

2'-cloro-4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (23)

Se disuelve 1,0 g de testosterona en 20 ml de piridina. Tras añadir 1,5 g de ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzoico, 250 mg de ácido p-toluensulfónico y 1,5 g de DCC se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Luego se vierten 100 ml de agua y 30 ml de CHCl_3 . Se acidifica ligeramente con HCl al 10 % (pH = 5). El precipitado se filtra y se lava con CHCl_3 . La fase orgánica se separa con solución saturada de NaHCO_3 al 10 % y solución saturada de NaCl , se lava, se seca sobre MgSO_4 , se filtra, se concentra y se cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0,89 (s, 3H, H-18), 1,16 (s, 3H, H-19), 4,80 (t, 1H, H-17), 5,64 (s, 1H, HC=), 7,64 (s, 2H,

NH₂)

Ejemplo 23

3'-carboxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo
(24)

5 Se disuelve 1,0 g de testosterona en 3,5 ml de piridi-
na. Tras añadir 1,1 g de ácido sulfamoilisoftálico y 880 mg
de EDC se agita durante 48 horas a temperatura ambiente.
Luego se vierten 10 ml de agua. Se acidifica con HCl al 10
%. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca. Se
10 cromatografía en gel de sílice. Se obtiene 3'-carboxi-4'-
sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,96 (s, 3H, H-18), 1,17 (s, 3H, H-
19), 4,84 (t, 1H, H-17), 5,64 (s, 1H, HC=), 7,62 (s, 2H,
NH₂), 7,72, 8,45 (2H, NH₂).

15 Ejemplo 24

3'-carbamido-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -
ilo (25)

Se disuelve 1,0 g de testosterona en 3,5 ml de piridi-
na. Tras añadir 1,1 g de monoamida del ácido 5-
20 sulfamoilisoftálico y 880 mg de EDC durante 48 horas a tem-
peratura ambiente. Luego se añaden 10 ml de agua. Se acidi-
fica con HCl al 10 %. Se filtra el precipitado, se lava con
agua y se seca. Se cromatografía en gel de sílice. Se obtie-
ne 3'-carbamido-4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-
25 17 β -ilo.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,95 (s, 3H, H-18), 1,17 (s, 3H, H-19), 4,83 (t, 1H, H-17), 5,64 (s, 1H, HC=), 7,55 (s, 2H, NH_2), 8,35-8,64 (3s, 3H, CH)

BIBLIOGRAFÍA

- 5 (1) Moordian AD, Morley JE y Korenman SG (1987) Biological actions of androgens. *Endocr. Rev.* 8, 1-27.
- (2) Rommerts FFG (1990) Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and nongenomic actions. En: Nieschlag E y Behre HM (eds) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd Edition (1998), Springer, Berlín Heidelberg, capítulo 1, 1-31; Wilson JD, Griffin JE, Russell DW (1993) Steroid 5α -reductase 2 deficiency. *Endocr. Rev.* 14, 577-93.
- 10 (3) Jost A (1946) Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin: III. Role des gonades foetales dans la differenciation sexuelle somatique. *Arch Anat micr Morph exp*; 36, 271-315; Neumann F, Berswordt-Wallrabe R, Elger W, Steinbeck H, Hahn JD, et al. (1970) Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens. *Recent Prog. Horm. Res.* 26, 337-410; Neumann F, Elger W, Kramer M. (1966) Development of a vagina in male rats by inhibiting androgen receptors with an anti-androgen during the critical phase of organogenesis. *Endocrinology* 78(3), 628-32.
- 15 20 25 (4) Liu PY y Handelsman DJ (1990) Androgen therapy in non-

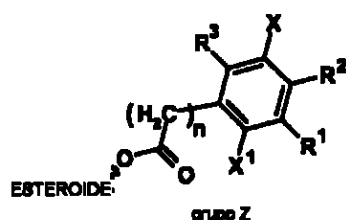
- gonadal disease. En: Nieschlag E y Behre HM (eds) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd Edition (1998), Springer, Berlín Heidelberg, capítulo 17, 473-512.
- 5 (5) Quigley CA (1990) The androgen receptor: Physiology and patophysiology. En: Nieschlag E y Behre HM (eds) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd Edition (1998), Springer, Berlín Heidelberg, capítulo 2, 33-106.
- 10 (6) Cardim HJP, Lopes CMC, Giannella-Neto D, da Fonseca AM y Pinotti JA (2001), The insulin-like growth factor-I system and hormone replacement therapy. Fertility and Sterility 75(2), 282-7; Liu PY y Handelsman DJ (1990) Androgen therapy in non-gonadal disease. En: Nieschlag E y Behre HM (eds) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd Edition (1998), Springer, Berlín Heidelberg, capítulo 17, 473-512.
- 15 (7) Rommerts FFG (1990) Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and nongenomic actions. En: Nieschlag E y Behre HM (eds) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd Edition (1998), Springer, Berlín Heidelberg, capítulo 1, 1-31.
- 20 (8) Moordian AD, Morley JE y Korenman SG (1987) Biological actions of androgens. Endocr. Rev. 8, 1-27.
- 25 (9) Arlt W, Callies F y Allolio B (2000), DHEA replacement

in women with adrenal insufficiency - pharmacokinetics, bioconversion and clinical effects on well-being, sexuality and cognition. Endocr. Res. 26(4), 505-11.

- 5 (10) Liu PY y Handelsman DJ (1990) Androgen therapy in non-gonadal disease. En: Nieschlag E y Behre HM (eds) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, capítulo 17, 473-512.
- 10 (11) Nieschlag E y Behre HM (1990) Pharmacology and clinical uses of testosterone. En: Nieschlag E y Behre HM (eds) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd Edition (1998), Springer, Berlin Heidelberg, capítulo 10, 293-328.
- 15 (12) C. Ladolfi, M. Marchetti, G. Ciocchi, y C. Milanese, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 38, 169-172 (1997).

REIVINDICACIONES

1. Profármacos de esteroides de la fórmula general (I),



(I)

5

en los cuales

n es un número 0 - 4,

R¹ es un radical -SO₂NH₂ o -NHSO₂NH₂,

10 en donde R², R³ y X, X¹ son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo C_pF_{2p+1} con p = 1-3, un grupo OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ u OC(O)NHR²¹, en donde R²⁰, R²¹ y R²² son un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo, un grupo alquilenarilo C₁₋₄, un grupo alquilen C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquilen C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, así como R²⁰ puede ser, además, un hidrógeno, o

15

R² es un radical -SO₂NH₂ o -NHSO₂NH₂, en donde

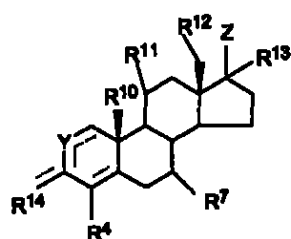
20

R², R³ y X, X¹ son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un grupo alquilo C₁₋₅, un grupo C_pF_{2p+1} con p = 1-3, un grupo

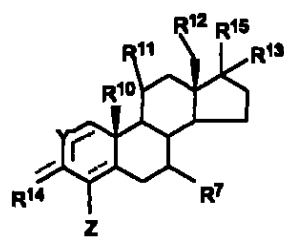
OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ u OC(O)NHR²¹,
en donde R²⁰, R²¹ y R²² son un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo
cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo, un grupo alquilenari-
lo C₁₋₄, un grupo alquilen C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ o
5 cicloalquilen C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, así como R²⁰ puede ser,
además, un hidrógeno, o

R³ es un radical -SO₂NH₂ o -NHSO₂NH₂,
en donde R², R³ y X, X¹ son un átomo de hidrógeno, un
átomo de halógeno, un grupo nitrilo, un grupo nitro, un
10 grupo alquilo C₁₋₃, un grupo C_pF_{2p+1} con p = 1-3, un grupo
OC(O)-R²⁰, COOR²⁰, OR²⁰, C(O)NHR²⁰ u OC(O)NHR²¹, en
donde R²⁰, R²¹ y R²² son un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo
cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo, un grupo alquilenari-
lo C₁₋₄, un grupo alquilen C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈ o ci-
15 cloalquilen C₃₋₈-alquilo C₁₋₄, así como R²⁰ también puede
ser un hidrógeno, y

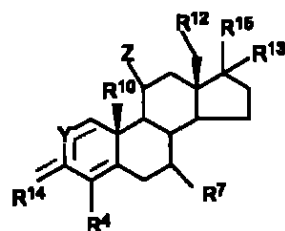
ESTEROIDE es un sistema cíclico esteroide de acuerdo con las
fórmulas generales (AII - CII):



AII



BII



CII

en donde

Y es un átomo de oxígeno o de carbono,

5 R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo, trifluorometilo, hidroxilo, tri(alquilo C₁₋₆)sililoxi, alcoxi C₁₋₅ o heterocicloalquiloxi C₂₋₅,

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

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo,

10 R¹¹ es un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo OC(O)-R²⁰, un grupo metilo o etilo,

R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

15 R¹³ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, etinilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo,

(21)

R^{14} es un átomo de hidrógeno, un grupo OH o un átomo de oxígeno unido a través de un enlace doble,

R^{15} es un grupo hidroxil, tri(C₁₋₆-alquil)sililoxi, alcoxi C₁₋₅, un grupo OC(O)-R²⁰ o un grupo heterocicloalquiloxi

5 C₂₋₅,

en donde se puede hallar un enlace doble adicional en la posición 4,5, y cuando Y es un átomo de carbono, se pueden hallar enlaces dobles adicionales en la posición 1,2 o cuando el radical R^{14} es un átomo de hidrógeno o un grupo OH, en
10 la posición 2,3,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE n es 0, 1 ó 2.

3. Compuestos de acuerdo con una de las reivin-
15 dicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADOS PORQUE R¹ representa un radical -SO₂NH₂ o -NHSO₂NH₂.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADOS PORQUE R¹ representa un grupo -SO₂NH₂.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó
20 2, CARACTERIZADOS PORQUE R¹, R² o R³ representan un grupo -SO₂NH₂.

6. Compuestos de acuerdo con una de las reivin-
dicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS PORQUE R¹, R², R³, siempre
que no representen -SO₂NH₂ o -NHSO₂NH₂, así como X y X¹ son,
25 de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, de

129

flúor, de color, un grupo hidroxí o un grupo metoxi.

7. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADOS PORQUE ESTEROIDE es un sistema cíclico esteroide de las subfórmulas generales AII y BII.

5 8. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS PORQUE, de modo independiente entre sí,

Y es un átomo de carbono y/o

10 R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo hidroxí y/o

R⁷ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y/o

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y/o

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo y/o

15 R¹² es un átomo de hidrógeno y/o

R¹³ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R¹⁴ es un átomo de oxígeno y/o

R¹⁵ es un grupo hidroxí o un grupo OC(O)-R²⁰.

20 9. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, a saber:

1) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo (12),

2) 4'-sulfamoilbenzoato 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo (11),

25 3) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-

- 17 β -ilo (13),
- 4) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo,
- 5) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo,
- 5 6) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo,
- 7) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo (7),
- 8) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo (8),
- 10 9) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,
- 10) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,
- 11) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,
- 15 12) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,
- 13) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 14) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 20 15) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 16) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 25 17) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilandro-

- 4-en-17 β -ilo,
- 18) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -
metilandrosta-4-en-17 β -ilo,
- 19) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-4-en-17 β -ilo (5),
- 5 20) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-4-en-17 β -ilo (1),
- 21) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-4-en-
17 β -ilo,
- 22) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-4-en-17 β -
ilo,
- 10 23) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-4-en-17 β -
ilo,
- 24) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-4-
en-17 β -ilo,
- 25) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-17 β -ilo (9),
- 15 26) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-17 β -ilo (10),
- 27) 2',4'-dicloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-
17 β -ilo (2),
- 28) 2'-cloro-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-17 β -ilo
(3),
- 20 29) 2'-metoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-17 β -ilo
(4),
- 30) 2',3'-dimetoxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrosta-
17 β -ilo,
- 31) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-cloro-17 α -metilandrosta-
25 1,4-dien-17 β -ilo (16),

- 32) 4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-cloro-17 α -metilandrosta-
1,4-dien-17 β -ilo,
- 33) 3'-sulfamoilbenzoato de androst-2-en-17 β -ilo,
- 34) 2'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (6),
- 5 35) 4'-sulfamoilbenzoato de androst-2-en-17 β -ilo,
- 36) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metil-11 β -fluorestr-4-
en-17 β -ilo (17),
- 37) 4'-sulfamoilfenilpropionato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo
(14),
- 10 38) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-5 α -androst-1-en-17 β -ilo
(15),
- 39) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-
17 β -ilo (18),
- 40) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrostan-17 β -
15 ilo,
- 41) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metil-11 β -
fluorestr-4-en-17 β -ilo,
- 42) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoestr-4-en-17 β -
ilo,
- 20 43) 2'-hidroxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-
en-17 β -ilo,
- 44) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-clorandrost-4-en-17 β -ilo
(19),
- 45) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-cloroandrosta-1,4-dien-
25 17 β -ilo (20),

- 46) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-hidroxiestr-4-en-17 β -ilo,
47) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-4-hidroxiandrost-4-en-17 β -ilo,
5 48) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-17 β -[(perhidropiran-2-il)oxi]estr-4-en-4-ilo (22),
49) 3'-sulfamoilbenzoato de 3-oxo-17 β -hidroxiestr-4-en-4-ilo (21),
50) 2'-cloro-4'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (23),
10 51) 3'-carboxi-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (24),
52) 3'-carbamido-5'-sulfamoilbenzoato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (25)
15 10. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE contiene otro compuesto
20 de eficacia esteroide.
12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE el otro compuesto de eficacia esteroide es un glucocorticoide, un gestágeno o un análogo de GnRH.
25 13. Uso de los compuestos de acuerdo con una de las

127

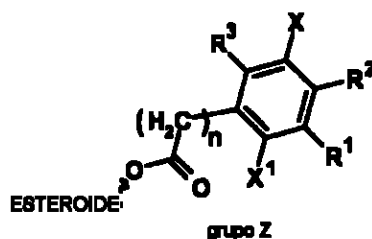
reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de medicamentos para la terapia de reemplazo hormonal / terapia sustitutiva en el hombre y la mujer.

14. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 en el control de la fertilidad en el hombre y la mujer.

15. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de origen hormonal en el hombre y la mujer.

16. Uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que pueden ser influidas positivamente por la inhibición de la actividad de la carboanhidrasa.

17. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9



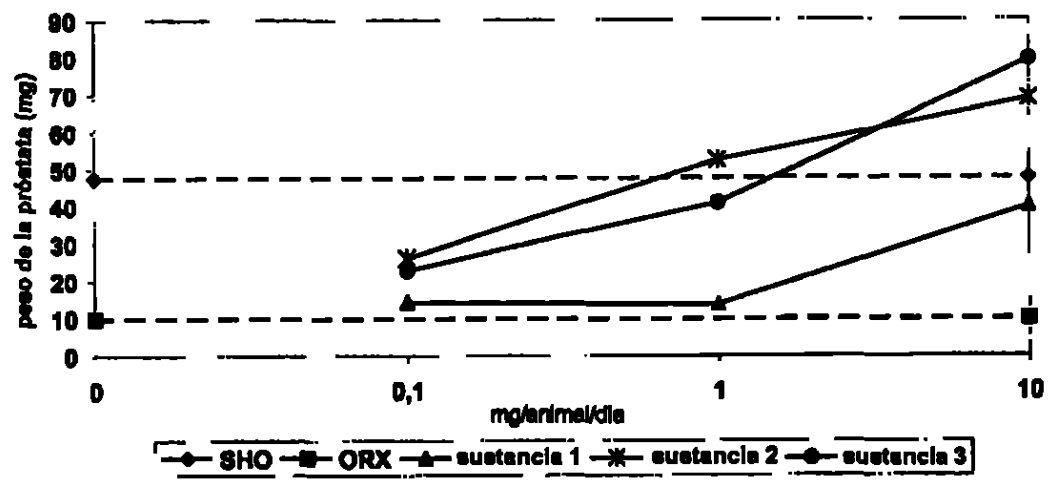
(I)

20 en el cual se hace reaccionar andrógenos con ácido sulfamoilfenilcarboxílico o sus derivados o se hace reaccionar

los respectivos compuestos con sulfamida, cloruro de sulfamoiilo o aminosulfonilisocianato.

129

Ensayo I
Crecimiento de las glándulas sexuales accesorias (próstata)
/ ensayo de Hershberger



5

Sustancia 1: MENT
Sustancia 2: compuesto (12)
Sustancia 3: compuesto (18)

10 Fig. 1

2/11

Ensayo I

Determinación del contenido de rLH en suero

Sustancia 1: MENT

5 Sustancia 2: compuesto (12)

Sustancia 3: compuesto (18)

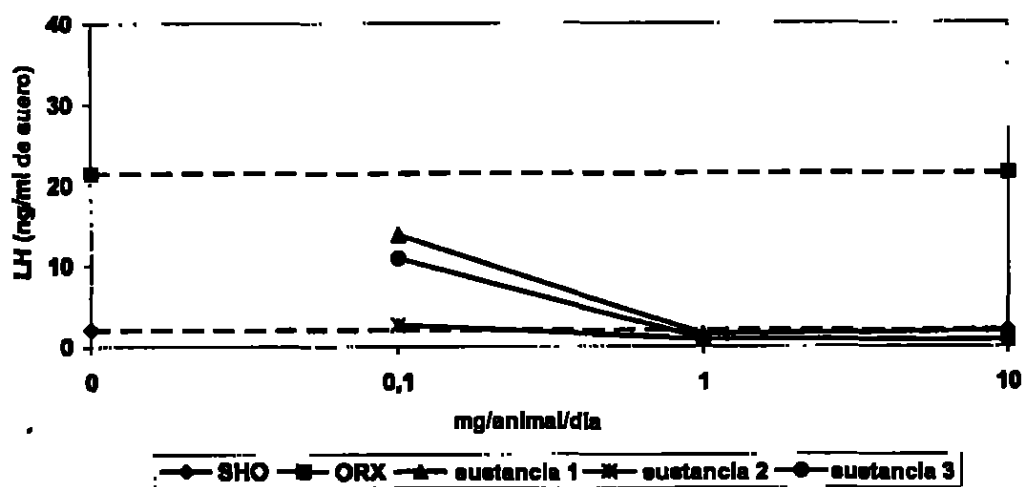


Fig. 2

3/11

Ensayo I

Determinación del contenido de colesterol HDL en plasma

Sustancia 1: MENT

5 Sustancia 2: compuesto (12)

Sustancia 3: compuesto (18)

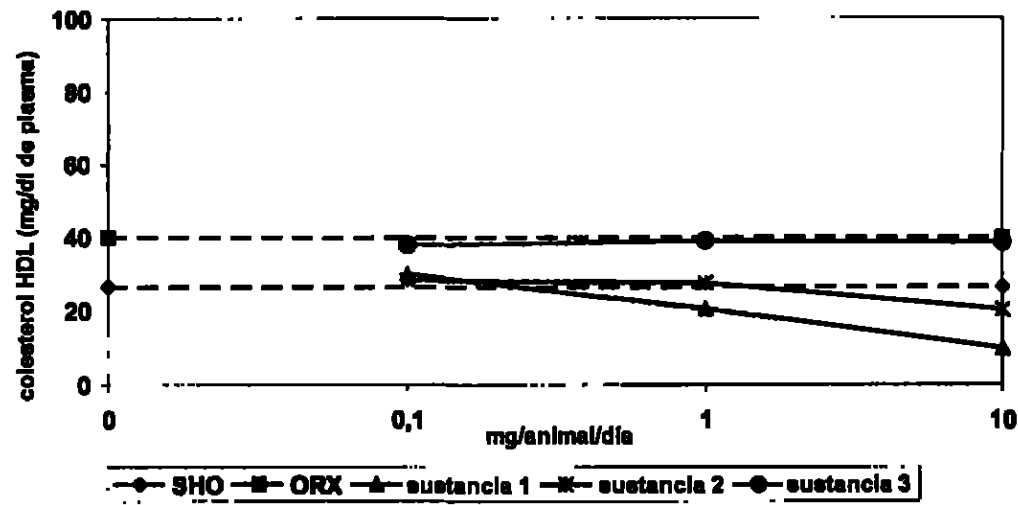


Fig. 3

4/11

Ensayo II

Crecimiento de las glándulas sexuales accesorias (próstata)
/ ensayo de Hershberger

5 Sustancia 1: MENT

Sustancia 2: compuesto (12)

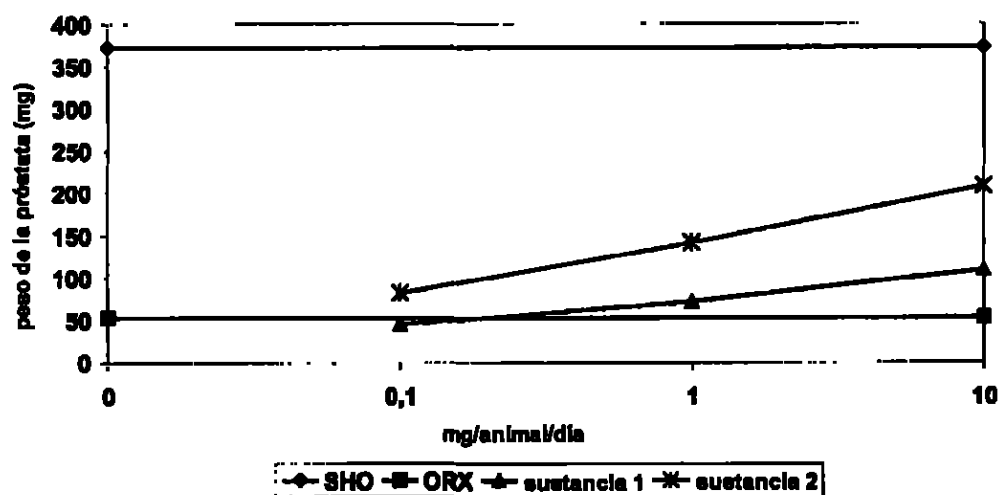


Fig. 4

5/11

Ensayo II

Determinación del contenido de rLH en suero

Sustancia 1: MENT

5 Sustancia 2: compuesto (12)

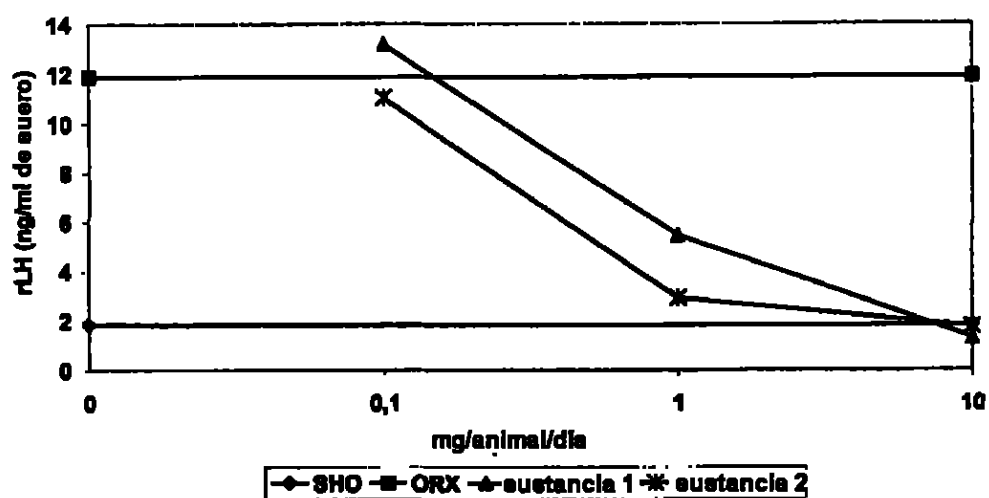


Fig. 5

6/11

Ensayo II

Determinación del contenido de colesterol HDL en plasma

Sustancia 1: MENT

5 Sustancia 2: compuesto (12)

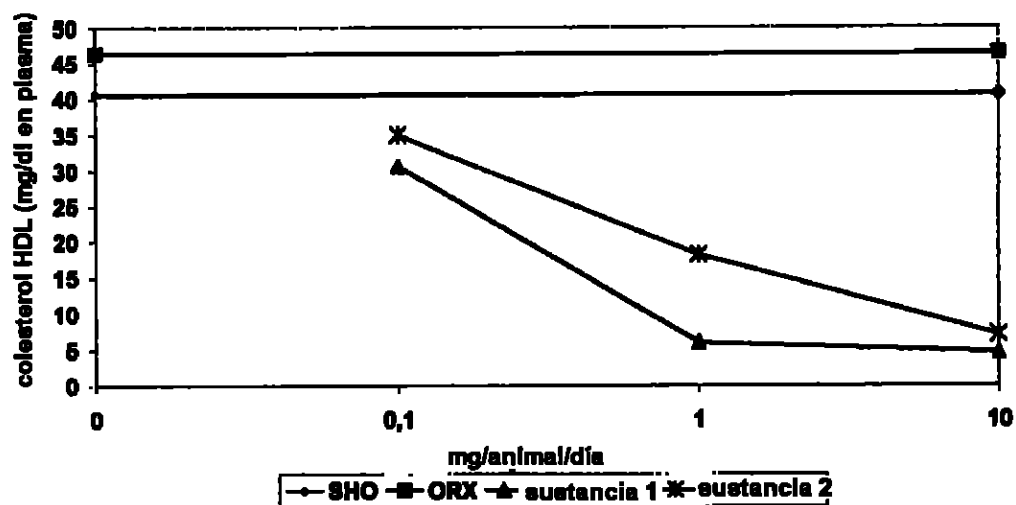


Fig. 6

7/11

Ensayo II

Determinación del contenido de MENT en suero

Sustancia 1: MENT

5 Sustancia 2: compuesto (12)

Medición: 1 hora después de la última aplicación

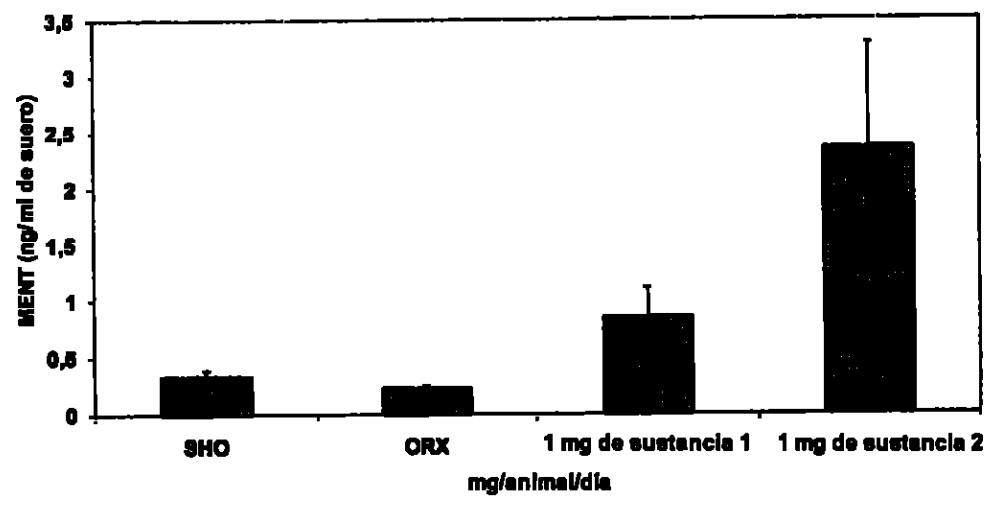


Fig. 7

8/11

Ensayo III

Crecimiento de las glándulas sexuales accesorias (próstata)

/ test de Hershberger

5 Sustancia 1: MENT

Sustancia 2: compuesto (12)

Sustancia 4: compuesto (5)

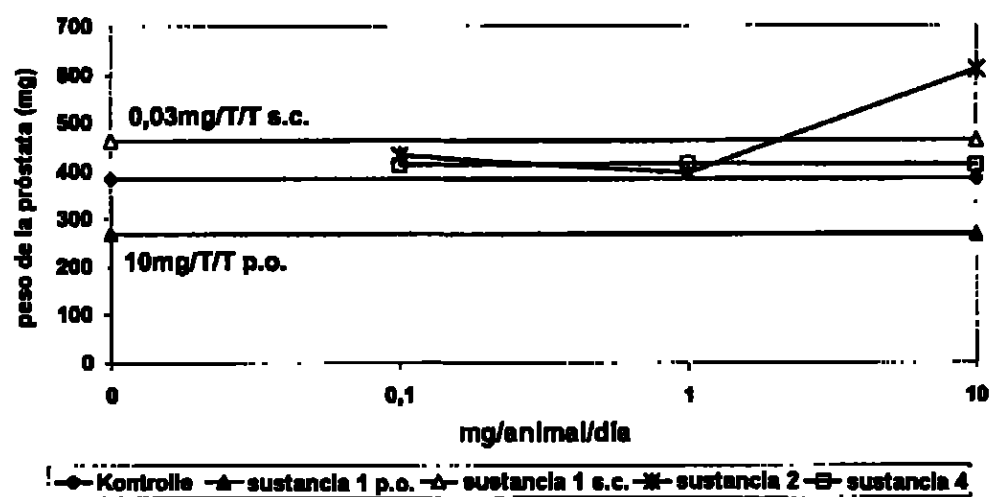


Fig. 8

9/11

Ensayo III

Determinación del contenido de rLH en suero

Sustancia 1: MENT

5 Sustancia 2: compuesto (12)

Sustancia 4: compuesto

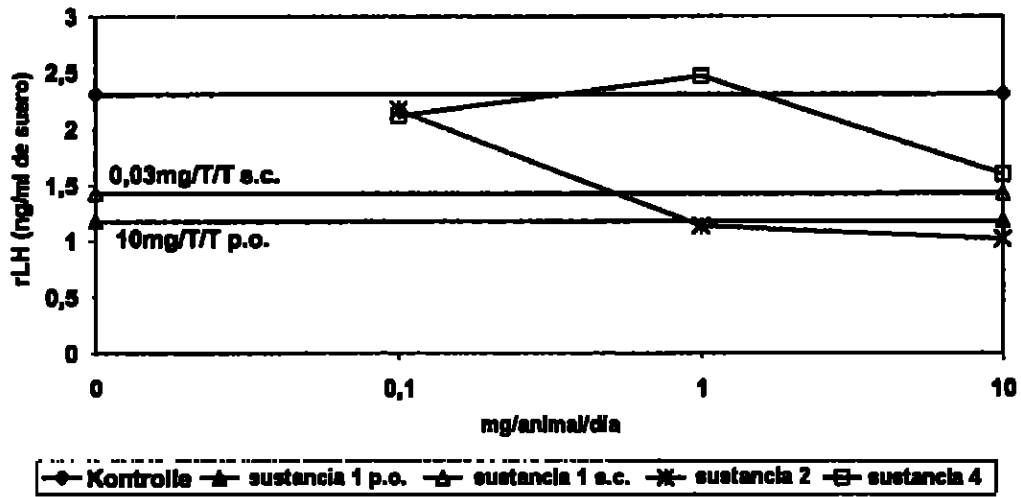


Fig. 9

21

138

10/11

Ensayo III

Determinación del contenido de testosterona en suero

Sustancia 2: compuesto (12)

5 Sustancia 4: compuesto (5)

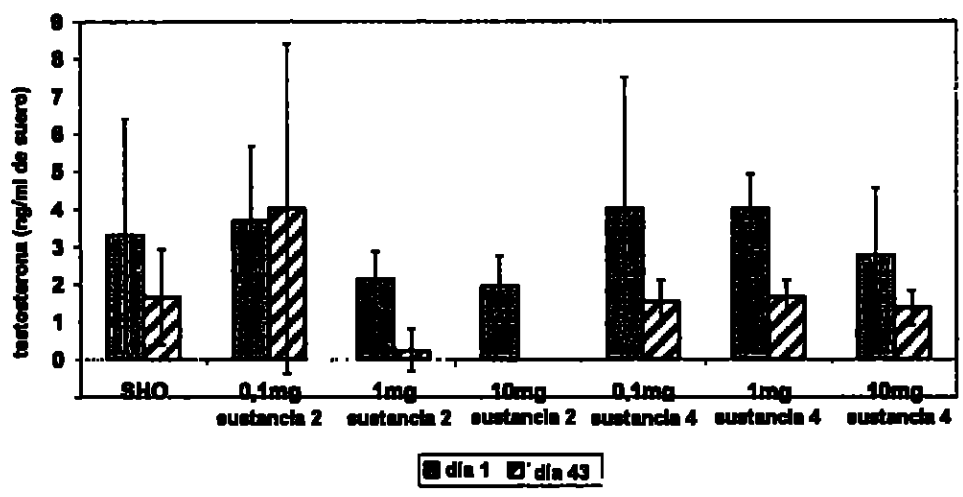


Fig. 10

Ensayo III

Determinación del contenido de colesterol HDL en suero

Sustancia 2: compuesto (12)

5 Sustancia 4: compuesto (5)

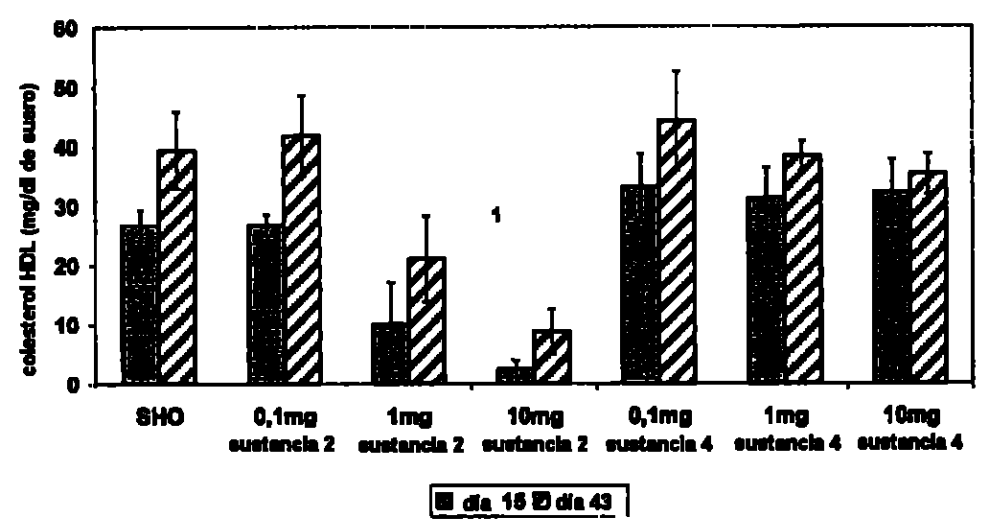


Fig. 11

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT
Informe de Búsqueda Internacional

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

140

Referencia del solicitante o del agente 53114AWO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponde, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional PCT/EP 2005/005256	Fecha de presentación Internacional 10.05.2005	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 21.05.2004
*Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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

Este Informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 4 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los antecedentes del estado de la técnica mencionados en este Informe

1. Fundamentos del Informe

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

☐ La búsqueda internacional fue llevada a cabo basada sobre una traducción de la solicitud internacional presentada ante el organismo (regla 23.1 b)).

b. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo Nº 1

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

3. ☐ La invención carece de uniformidad (ver campo III).

4. Con respecto al título,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo en el transcurso de un mes a partir de la fecha del envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura Nº .

☐ sugerida por el solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 2005/005256
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD IPK 7 C07J41/00 A61K31/565 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) IPK 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, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE		
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	LEUNG, S. L. ET AL.: "Studies on long-acting aryl carboxylic acid esters of testosterone" PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE, 64 (4), 121-4 CODEN: PAHEAA; ISSN: 0031-6865 1989, XP008052329 Todo el documento	1-17
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación 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, a una utilización, 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 12 de septiembre de 2005		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 06.10.2005
Nombre y Código Postal de 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

142

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, Indicación de las plazas consideradas	Con referencia a reivindicación N°
A	SHACKLETON C H L ET AL.: "Electrospray mass spectrometry of testosterone esters: potential for use in doping control" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US Ed. 62, Nº 7, julio de 1997 (1997.07), pp. 523 – 529, XP004086317 ISSN: 0039-128X página 523, columna 1, párrafo 1 – columna 2, párrafo 1 página 524, columna 1, párrafo 1 – párrafo 2	1-17
A	DE 100 27 887 A1 (JENAPHARM GMBH & CO. KG) 13 de diciembre de 2001 (2001.12.13) mencionado en la solicitud columna 3, párrafos 20, 21 columna 4, párrafo 26 columna 7, párrafo 36	1-17
A	DE 21 35 713 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG) 20 de enero de 1972 (1972.01.20) página 8, párrafo 1; ejemplos 40, 41	1-17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL						Referencia Internacional	
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes						PCT/EP 2005/00528	
Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda		Fecha de la publicación		Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación	
DE	10027887	A1	13.12.2001	AU	6593301	A	11.12.2001
				BG	107556	A	30.01.2004
				BR	0111294	A	10.06.2003
				CA	2410630	A1	28.11.2002
				CN	1441678	A	10.09.2003
				CZ	20030621	A3	17.12.2003
				WO	0191797	A2	06.12.2001
				EP	1294402	A2	26.03.2003
				HR	20021038	A2	31.10.2004
				HU	0301949	A2	29.09.2003
				JP	2003534386	T	18.11.2003
				MX	PA02011844	A	17.05.2004
				NO	20025739	A	29.11.2002
				PL	381426	A1	04.10.2004
				SK	2912003	A3	11.09.2003
				US	2004014781	A1	22.01.2004
				ZA	200209490	A	10.03.2005
DE	2135713	A1	20.01.1972	CH	545316	A	15.12.1973
				BE	770108	A1	17.01.1972
				FR	2100925	A5	24.03.1972
				GB	1319018	A	31.05.1973
				IL	37102	A	31.07.1974
				NL	7109651	A	19.01.1972
				US	3803128	A	09.04.1974
				ZA	7103845	A	29.03.1972

143

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 43b/a.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

ver formulario PCT/ISA/220

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

Referencia Internacional

PCT/EP 2005/005256

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

10.05.2005

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

21.05.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK
C07J41/00, A61K31/505, A61P3/20

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 43b/a.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 86.1b/a(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: 31 851 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Funcionario Apoderado

Watchorn

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.	☐ Hablando 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

146

Campo N° V	Resolución fundada según regla PCT 43b/a.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 – 17	
	No	Reivindicaciones:		
Actividad inventiva	Si	Reivindicaciones:	1 – 17	
	No	Reivindicaciones:		
Aplicabilidad industrial	Si	Reivindicaciones:	1 – 13, 15 – 17	
	No	Reivindicaciones:	14	
2. Documentos y aclaraciones:				
ver hoja adjunta				

Campo N° VIII 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

147

V - Resolución según regla PCT 43bis(a)(i) y artículo PCT 35(2)

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

- D1: LEUNG, S. L. ET AL.: "Studies on long-acting aryl carboxylic acid esters of testosterone" PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE, 64 (4), 121-4 CODEN: PAHEAA; ISSN: 0031-8665 1989, XP008052329
D2: SHACKLETON C H L ET AL.: "Electrospray mass spectrometry of testosterone esters: potential for use in doping control" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US; Bd. 62, N° 7, julio de 1997 (1997.07), pp. 523 – 529, XP004086317, ISSN: 0039-128X

Los siguientes documentos también son importantes para la evaluación de la actividad inventiva de la invención reivindicada:

- D3: DE 100 27 887 A1 (JENAPHARM GMBH & CO. KG) 13 de diciembre de 2001 (2001.12.13)
D4: DE 21 35 713 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG) 20 de enero de 1972 (1972.01.20)

V.GA - Aplicabilidad industrial (artículo PCT 33(4))

La reivindicación 14 se refiere al empleo de compuestos que responden a la reivindicación 1 en el control de fertilidad (es decir, en la contracepción). Un procedimiento de tal tipo para evitar la concepción, a ser empleado en el ámbito privado y personal de una persona, no es válido como de aplicabilidad industrial según el artículo PCT 33(4).

V.N - Novedad (artículo PCT 33(2))

- 1) La reivindicación 1 se refiere a ésteres arilcarboxílicos de esteroides androgénicos (compuestos que responden a la fórmula (I) de la reivindicación 1). El compuesto del estado de la técnica más cercano está constituido por el 17-benzoato de testosterona, conocido a través de D1 y D2. Los compuestos reivindicados que responden a la fórmula (I) presentan un sustituyente $\text{NH-SO}_2\text{-NH}_2$ o $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ unido al anillo arilo del éster. El compuesto de D1 y D2 (benzoato de testosterona) no presenta este sustituyente. Los compuestos que responden a la fórmula (I) de la reivindicación 1 y de las demás reivindicaciones 2 – 9 dependientes de esta, así como las composiciones y empleos de estas de acuerdo con la reivindicación 10 – 16 y los procedimientos para su elaboración de acuerdo con la reivindicación 17 son entonces novedosas según el artículo PCT 33(2).

V.N - Actividad inventiva (artículo PCT 33(3))

- 2) El problema a ser resuelto por el objeto reivindicado en la presente solicitud consiste en poner a disposición un profármaco androgénico oral-activo (ver página 11, párrafos 1 - 2 de la descripción). En este contexto, se comprobó que D1 y D2 describen el profármaco androgénico benzoato de testosterona y D2 menciona la administración oral del profármaco éster-andrógeno (ver D2, página 524, columna 1, párrafo 2). En este contexto, se comprobó también que el documento D3 describe profármacos de sulfamato androgénicos para la administración oral (ver D3, columna 3, párrafos 30 – 32; columna 4, párrafo 26; columna 7, párrafo 56). D3 describe genéricamente derivados de sulfamato androgénico que responden a la fórmula andrógeno-espaciador- $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, donde el espaciador (spacer) puede representar un grupo arilo. Pero en D3 sólo existen ejemplos de compuestos de sulfamato-andrógeno (en D3 no se dan a conocer ningún andrógeno ni ningún aminosulfoniléster sustituido). El experto no puede lograr nada con respecto a los efectos farmacológicos e la introducción de un éster que responde a la fórmula: $\text{O}_2\text{C-(CH}_2\text{)}_{p-4}\text{-fenil-(NH}_2\text{)}_{q-1}\text{SO}_2\text{NH}_2$ en una estructura de andrógeno. En D3 se da a conocer que la presencia de un grupo $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ conduce a una afinidad a eritropoyetina y, por ello, los compuestos dados a conocer en el mismo presentan buenas propiedades farmacológicas. Pero el

148

compuesto revelado en D3 (sulfamato-estrógeno) no presenta ningún "espaciador" arilo (lo que es el caso en los compuestos presentes). La estructura $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ -arilo de los ésteres reivindicados afecta a factores estéricos y electrónicos de la estructura de los compuestos dados a conocer, los que se diferencian mucho de los compuestos revelados en D3. El experto no tenía entonces la expectativa de que los ésteres reivindicados todavía presentarían estas buenas propiedades (ver, por ejemplo, figura 1 y página 14, tabla 1 de la descripción). A pesar de que es conocido por medio de D1 y D2 que este benzoato-andrógeno es hidrolizado *in vivo*, (es decir, se trata de un profármaco), las buenas propiedades farmacológicas de los compuestos reivindicados (debido a la introducción del grupo $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ y la correspondiente afinidad a la eritropoyetina) no se pueden desprender de D1 o D2. Los compuestos que responden a la fórmula (I) de la reivindicación 1 y de las demás reivindicaciones 2 – 9 dependientes de esta, así como las composiciones y empleos de estas de acuerdo con la reivindicación 10 – 16 y los procedimientos para su elaboración de acuerdo con la reivindicación 17 no representan entonces una solución obvia del problema mencionado arriba y, por ello, son inventivos según el artículo PCT 33(3).

VIII- Resolución según regla PCT 43bis(a)(II)

- 3) El grupo genérico R^{22} está definido en la reivindicación 1. No obstante, este grupo no aparece en la fórmula (I). En consecuencia, la reivindicación 1 no es clara según el artículo PCT 6.
- 4) La conversión "...de andrógenos con sulfamoiifenilcarboxílico" acorde con la reivindicación 17 podría conducir a compuestos no cubiertos por el ámbito de la fórmula (I). En consecuencia, la reivindicación 17 no es clara con respecto al artículo PCT 6 (ver Instrucciones 5.33). La misma objeción es válida contra el texto "...conversión de los respectivos compuestos con sulfamidas, cloruro de sulfamilo o isocianato de aminosulfonilo". El texto "respectivos compuestos" no posee ninguna definición bien conocida en este ámbito técnico, y la reivindicación 17, por ello, carece de claridad según el artículo PCT 6.
- 5) El solicitante define en la página 7 la descripción de los siguientes textos técnicos:

C_{3-6} -cicloalquilo	sólo mono-/bicíclico, eventualmente sustituido
arilo-	sólo 6 – 15 átomos de carbono, eventualmente sustituido
C_{1-4} -alquenilarilo	sólo 7 – 15 átomos de carbono, eventualmente sustituido
C_{1-4} -alquenilo- C_{3-6} -cicloalquilo	sólo 7 – 15 átomos de carbono, eventualmente sustituido
C_{3-6} -cicloalqueno- C_{1-4} -alquilo	sólo 7 – 15 átomos de carbono, eventualmente sustituido
C_{2-5} -heterocicloalquilo	sólo enlazado con oxígeno en posición 2, 3 o 4 con un O o N como heteroátomo

Estas definiciones no se corresponden con las reconocidas en el presente ámbito técnico y no se pueden encontrar en las reivindicaciones. La contradicción entre las reivindicaciones y la descripción conduce a una carencia de claridad de las reivindicaciones según el artículo PCT 6 (instrucciones 5.29).

- 6= Existe un error evidente en la reivindicación 14 (regla PCT 91). Ver el texto:

"Empleo de los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a [?] para la..."

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

150

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 53114AWO	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	149
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/005256	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/05/2005	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21/05/2004	
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

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

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

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

1. Grundlage des Berichts

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

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

b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.

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

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

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

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

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

b. ☒ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P5/26

150 51

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, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGEGEBENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	LEUNG, S. L. ET AL: "Studies on long-acting aryl carboxylic acid esters of testosterone" PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE, 64(4), 121-4 CODEN: PAHEAA; ISSN: 0031-6865, 1989, XP008052329 das ganze Dokument ----- -/-	1-17



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. September 2005

Abendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/10/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Watchorn, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
A	SHACKLETON C H L ET AL: "Electrospray mass spectrometry of testosterone esters: Potential for use in doping control" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Bd. 62, Nr. 7, Juli 1997 (1997-07), Seiten 523-529, XP004086317 ISSN: 0039-128X Seite 523, Spalte 1, Absatz 1 - Spalte 2, Absatz 1 Seite 524, Spalte 1, Absatz 1 - Absatz 2	1-17
A	DE 100 27 887 A1 (JENAPHARM GMBH & CO. KG) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Absätze 20,21 Spalte 4, Absatz 26 Spalte 7, Absatz 56	1-17
A	DE 21 35 713 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO AG) 20. Januar 1972 (1972-01-20) Seite 8, Absatz 1; Beispiele 40,41	1-17

151

X2

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 10027887	A1	13-12-2001	AU	6593301 A	11-12-2001
			BG	107556 A	30-01-2004
			BR	0111294 A	10-06-2003
			CA	2410630 A1	28-11-2002
			CN	1441678 A	10-09-2003
			CZ	20030621 A3	17-12-2003
			WO	0191797 A2	06-12-2001
			EP	1294402 A2	26-03-2003
			HR	20021038 A2	31-10-2004
			HU	0301949 A2	29-09-2003
			JP	2003534386 T	18-11-2003
			MX	PA02011844 A	17-05-2004
			NO	20025739 A	29-11-2002
			PL	361426 A1	04-10-2004
			SK	2912003 A3	11-09-2003
			US	2004014781 A1	22-01-2004
			ZA	200209490 A	10-03-2005
DE 2135713	A1	20-01-1972	CH	545316 A	15-12-1973
			BE	770108 A1	17-01-1972
			FR	2100925 A5	24-03-1972
			GB	1319018 A	31-05-1973
			IL	37102 A	31-07-1974
			NL	7109651 A	19-01-1972
			US	3803128 A	09-04-1974
			ZA	7103845 A	29-03-1972

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

153

SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN
RECHERCHENBEHÖRDE
(Regel 43bis.1 PCT)

Absenddatum

(Tag/Monat/Jahr) siehe Formular PCT/ISA/210 (Blatt 2)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/005256

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
10.05.2005

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
21.05.2004

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C07J41/00, A61K31/585, A61P5/26

Anmelder

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☒ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem internationalen Büro nach Regel 85.1bis b) mitgeteilt hat, daß schriftliche Bescheide dieser internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der mit der internationalen
Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt - P.B. 6818 Patenten 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchom, P

Tel. +31 70 340-2207



Feld Nr. 1 Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der Sprache ist der Bescheid auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache erstellt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Der Bescheid ist auf der Grundlage einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache erstellt worden, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (gemäß Regeln 12.3 und 23.1 b)).
2. Hinsichtlich der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:
 - a. Art des Materials
 - ☐ Sequenzprotokoll
 - ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll
 - b. Form des Materials
 - ☐ In schriftlicher Form
 - ☐ In computerlesbarer Form
 - c. Zeitpunkt der Einreichung
 - ☐ In der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht
3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
4. Zusätzliche Bemerkungen:

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/005256

155

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43b/a.1(a)(i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche 1-17 Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche 1-17 Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: 1-13,15-17 Nein: Ansprüche: 14

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur Internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

V - Stellungnahme gemäss Regel 43bis.1(a)(i) PCT und Artikel 35(2) PCT

Der nächstliegende Stand der Technik besteht aus den folgenden Dokumenten:

- D1 : LEUNG, S. L. ET AL: "Studies on long-acting aryl carboxylic acid esters of testosterone" PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE , 64(4), 121-4 CODEN: PAHEAA; ISSN: 0031-6865, 1989, XP002344263
- D2 : SHACKLETON C H L ET AL: "Electrospray mass spectrometry of testosterone esters: Potential for use in doping control" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Bd. 62, Nr. 7, Juli 1997 (1997-07), Seiten 523-529, XP004086317 ISSN: 0039-128X

Die folgende Dokumenten sind auch wichtig zur Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit der beanspruchten Erfindung:

- D3 : DE 100 27 887 A1 (JENAPHARM GMBH & CO. KG) 13. Dezember 2001 (2001-12-13)
- D4 : DE 21 35 713 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO AG) 20. Januar 1972 (1972-01-20)

V.GA - Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Anspruch 14 bezieht sich auf die Verwendung von Verbindungen des Anspruchs 1 zur Fertilitätskontrolle (d.h. zur Kontrazeption). Ein solches Verfahren zur Empfängnisverhütung, das im privaten, persönlichen Bereich eines Menschen anzuwenden ist, gilt nicht als gewerblich anwendbar gemäss Artikel 33(4) PCT.

V.N - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

1) Anspruch 1 bezieht sich auf Aryl-carboxylische Estern von androgenischen Steroid-Verbindungen (Verbindungen der Formel (I) des Anspruchs 1). Die Verbindung des nächstliegenden Stands der Technik besteht aus dem 17-Benzoat von Testosteron, das von D1 und D2 bekannt ist. Die beanspruchten Verbindungen der Formel (I) weisen ein -

158
157
NH-SO₂-NH₂ oder -SO₂-NH₂ substituent auf, das am Aryl-ring des Esters verbunden ist. Die Verbindung von D1 und D2 (Testosteron-Benzooate) weist dieses Substituent nicht auf. Die Verbindungen der Formel (I) vom Anspruch 1 und von den davon abhängigen Ansprüchen 2-9, sowie die Zusammensetzungen und Verwendungen davon gemäß Ansprüchen 10-16 und die Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Anspruch 17 sind also neu gemäß Artikel 33(2) PCT.

V.ET - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

2) Das vom beanspruchten Gegenstand der vorliegenden Anmeldung zur lösend Problem besteht darin, oral-aktive Androgen Prodrogen bereitzustellen (siehe Seite 11, Absätze 1-2 der Beschreibung). In diesem Zusammenhang wird festgestellt, dass D1 und D2 das Androgen Prodrug Testosteron-Benzooat beschreiben und D2 erwähnt die orale Verabreichung von Androgen-Ester Prodrogen (siehe D2, Seite 524, Spalte 1, Absatz 2). In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, dass Dokument D3 Androgen-Sulfamat Prodrogen zur oralen Verabreichung beschreibt (siehe D3, Spalte 3, Absätze 30-32; Spalte 4, Absatz 26; Spalte 7, Absatz 56). D3 beschreibt generisch sulfamat Androgen-Derivate der Formel Androgen-Spacer-SO₂NH₂, worin das "Spacer" eine Arylgruppe darstellen kann. Es gibt in D3 aber nur Beispiele von Estrogen-sulfamat Verbindungen (keine Androgene und keine Aminosulfonyl-substituierte Estern davon werden im D3 bekanntgemacht). Der Fachmann kann von D3 nichts entnehmen gegenüber den pharmakologischen Effekten der Einführung eines Esters der Formel: O₂C-(CH₂)₀₋₄-phenyl-(NH₂)₀₋₁SO₂NH₂ in eine Androgen-Struktur. Es wird von D3 bekanntgemacht, dass die Anwesenheit einer SO₂NH₂ Gruppe zu einer Affinität zu Erythrozyten führt und darum weisen die darin bekanntgemachten Verbindungen gute pharmakologischen Eigenschaften auf. Die in D3 bekanntgemachten Verbindung (Estrogen-Sulfamat) weist aber kein "Aryl"-Spacer (was mit den vorliegenden Verbindungen den Fall ist). Die Aryl-SO₂NH₂ Struktur der beanspruchten Estern beeinflusst sterische und elektrokonische Faktoren der Struktur der beanspruchten Verbindungen die von den im D3 bekanntgemachten Verbindungen sich viel unterschieden. Der Fachmann hätte also nicht

158

erwartet dass die beanspruchten Estern diese gute pharmakologischen Eigenschaften immer noch aufweisen würden (siehe, zum Beispiel, Abbildung 1 und Seite 14, Tabelle 1 der Beschreibung). Obwohl es von D1 und D2 bekannt ist, dass Androgen-Benzooat in vivo hydrolysiert wird (d.h. es ist ein Prodrug), sind sie gute pharmakologischen Eigenschaften der beanspruchten Verbindungen (durch Einführung der $-SO_2-NH_2$ Gruppe und die dazugehörige Affinität zu Erthrozyten) nicht von D1 oder D2 zu entnehmen. Die Verbindungen der Formel (I) vom Anspruch 1 und von den davon abhängigen Ansprüchen 2-9, sowie die Zusammensetzungen und Verwendungen davon gemäß Ansprüche 10-16 und die Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Anspruch 17 stellen also eine nicht-offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar und sind also erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

VIII - Stellungnahme gemäß Regel 43bis.1(a)(II) PCT

3) Die generische Gruppe R^{22} wird im Anspruch 1 definiert. Diese Gruppe erscheint aber nicht in Formel (I). Anspruch 1 ist also unklar gemäß Artikel 6 PCT.

4) Die Umsetzung "*...von Androgenen mit Sulfamoylphenylcarbonsäure...*" gemäß Anspruch 17 könnte zu Verbindungen führen, die nicht von der Breite von Formel (I) gedeckt sind. Anspruch 17 ist also nicht klar gemäß Artikel 6 PCT (siehe Richtlinien - 5.33). Der selbe Einwand besteht gegen den Wortlaut in Anspruch 17: "*...Umsetzung entsprechender Verbindungen mit Sulfamid, Sulfamoylchlorid oder Aminosulfonylisocyanat.*" Der Wortlaut "*entsprechender Verbindungen*" hat auch keine gut-bekannte Definition in diesem technischen Gebiet und Anspruch 17 ist deswegen weiter unklar gemäß Artikel 6 PCT.

5) Die Anmelderin definiert auf Seiten 7 der Beschreibung die folgenden technischen Wortlauten:

C_{3-8} -cycloalkyl

Aryl-

C_{1-4} -alkenylaryl

nur mono- / bi-cyclisch, eventuel substituiert

nur 6-15 C-Atomen, eventuel substituiert

nur 7-15 C-Atomen, eventuel substituiert

C₁₋₄-alkenyl-C₃₋₈-cycloalkyl
C₃₋₈-cycloalkenyl-C₁₋₄-alkyl
C₂₋₈-heterocycloalkyloxy

nur 7-15 C-Atomen, eventuel substituiert
nur 7-15 C-Atomen, eventuel substituiert
nur ein von O oder N als Heteroatom, über Position -
2,3 oder 4 an Sauerstoff gebunden

Diese Definitionen stimmen nicht mit den im vorliegenden technischen Gebiet anerkannten Definition überein und diese Definition sind nicht in den Ansprüchen zu finden. Der Widerspruch zwischen Ansprüche und Beschreibung führt zu mangelnder Klarheit der Ansprüchen gemäss Artikel 6 PCT (Richtlinien -5.29).

6) Es gibt einen offensichtlichen Fehler im Anspruch 14 (Regel 91 PCT). Siehe das Wortlaut:

"Verwendung der Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis [?] für die..."

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

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 []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

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

Carrera 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

162
161

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN

REFERENCIA	Radicación No.	06 127749
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005256
	Fecha inicio fase nacional	21/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	864

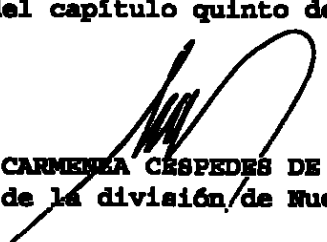
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división/de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ENE. 2007
adpa10